

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen — Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Verlauf und Prognose des Morbus Crohn

vorgelegt
von
Beate Stocker
aus
Erlangen

1975 Nº 80

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Verlauf und Prognose
des Morbus Crohn

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von

Beate Stocker
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



komm. Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Classen

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1975

Herrn Prof. Dr. med. Demling danke ich für die
freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Classen gilt mein besonderer Dank
für die wertvolle Unterstützung bei der Erstellung
dieser Arbeit.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Methoden</u>	3
Erhebung katamnestischer Angaben	3
Bestimmung des Beobachtungszeitraumes	3
Diagnosestellung	5
Statistische Methoden	5
III. <u>Allgemeine Analyse des Patientengutes</u>	8
Anzahl der Patienten	8
Alters- und Geschlechtsverteilung	10
Lokalisation der Erkrankung	11
Familiäre Häufung	13
Soziologische Aspekte	14
IV. <u>Verlauf</u>	16
Erstsymptome	16
Attacken- und Remissionsjahre	18
Operationen	22
Rezidivquote nach Resektion	31
Mortalität / Letalität	47
Komplikationen	49
Ätiologische Gesichtspunkte	56
Beiträge zur konservativen Therapie	58
V. <u>Zusammenfassung</u>	65

I. Einleitung:

Seit der Erstbeschreibung der Enteritis regionalis (Morbus Crohn) durch Crohn, Ginzburg und Oppenheimer im Jahre 1932 bemühen sich Wissenschaftler in aller Welt, dieser rätselhaften Krankheit Herr zu werden. Doch bis heute sind Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung unklar, und es bestehen immer noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten in Bezug auf ihre Therapie.

Im anglo-amerikanischen Raum existieren zahlreiche Statistiken mit großen Fallzahlen und langer Beobachtungsdauer, die über den Verlauf und die Prognose des Morbus Crohn Aufschluß geben. In Deutschland dagegen wurden erst in den letzten Jahren einige, auf eigenen Beobachtungen beruhende Statistiken veröffentlicht, die jedoch noch recht geringe Fallzahlen aufwiesen (Tabelle 1). Diese Arbeit stellt eine Fortführung retrospektiver Studien an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen dar.

Tab. 1: In der BRD publizierte Statistiken über Morbus Crohn bis Ende 1972

Jahr	Autor	Zahl der Fälle
1962	Stelzner	29
1962	Reifferscheid et al.	19
1963	Gross	16
1964	Berning et al.	18
1964	Schmitz-Dräger	12
1965	Classen et al.	11
1965	Sell	33
1966	Mörl	53
1966	Strohmenger et al.	11
1967	Grözinger et al.	34
1968	Buse et al.	26
1968	Kümmerle et al.	46
1969	Widmaier et al.	32
1971	Zeitler et al.	75

Hinsichtlich Verlauf und Prognose ist im Laufe der Zeit vieles klarer geworden. Nicht zuletzt Dank der Weiterentwicklung statistischer Methodik ist es heute möglich, genaue Aussagen zu machen. Eine der Methoden besteht in der Verwendung von "Patientenjahren", einem Konzept, das schon 1966 von Watts zur Beurteilung der Prognose der Colitis ulcerosa benutzt wurde (92). Hilfreich ist auch die Anwendung eines versicherungsmathematischen Verfahrens zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis (z. B. ein Ileus) zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieser beiden Verfahren bedienen wir uns bei der Auswertung der Krankengeschichten aller Patienten mit Morbus Crohn, die in den letzten 16 Jahren in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg behandelt wurden.

Tabelle 1: Die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bei Morbus Crohn
Jahre 1973

Jahr	Art der Komplikation	Anzahl der Fälle
1973	Strikturen	29
1973	Perforationen	14
1973	Obstruktionen	18
1973	Blutungen	19
1973	Stenosen	15
1973	Cholangitis	11
1973	Colitis	21
1973	Malignom	22
1973	Stenosen	11
1973	Obstruktionen	24
1973	Blutungen	22
1973	Cholangitis	11
1973	Colitis	21
1973	Malignom	22

II. Methoden

Erhebung katamnestischer Angaben: Das Krankengut der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik vom 1. 1. 56 bis zum 31. 12. 71 wurde ausgewertet. Dabei fanden sich 115 Patienten, die in diesem Zeitraum wegen Morbus Crohn in Behandlung waren. Allen 98 noch lebenden Personen wurde ein Fragebogen zugesandt, der jedoch von 5 Personen nicht beantwortet wurde. Einige konnten telefonisch, einige sogar persönlich über den Verlauf ihrer Erkrankung befragt werden. Alle vor- und nachbehandelnden Ärzte und Krankenhäuser wurden um genaue Auskunft und um kurzfristige Überlassung der Krankenakten ersucht, sodaß wir uns schließlich ein lückenloses Bild über den Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten machen konnten. Die Todesursachen entnahmen wir den Sektionsprotokollen und Krankengeschichten oder erfragten sie bei den zuständigen Behörden.

Bestimmung des Beobachtungszeitraumes: Durch unsere Nachforschungen war es möglich, den Zeitpunkt des ersten Auftretens von Symptomen des Morbus Crohn festzulegen. Diesen Zeitpunkt setzten wir gleich mit dem Beginn des ersten Beobachtungsjahres. Je länger der Beobachtungszeitraum war, um so mehr Beobachtungsjahre wurden gezählt. Das Ende des Beobachtungszeitraumes wurde bestimmt durch den Tod des Patienten, durch den Tag, an dem wir ihn aus den Augen verloren haben (in den Fällen, in denen kein Fragebogen beantwortet wurde) oder durch den 31. 12. 71, den Tag, an dem wir unsere Untersuchung abschlossen. Über den Krankheitsverlauf des Patienten in jedem einzelnen Beobachtungsjahr gaben uns unsere Unterlagen Aufschluß. Von unseren Patienten wurden 45 (39,2 %) weniger als 5 Jahre lang beobachtet, 70 (60,9 %) länger als 5 Jahre, 33 (28,7 %) länger als 10 Jahre, 19 (16,5 %) mehr als 15 Jahre lang, 5 (4,3 %) über 20 Jahre lang und eine Patientin konnte sogar 32 Jahre lang beobachtet werden. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 8,5 Jahren. Genaue Angaben über die Dauer der Beobachtungszeit sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Dauer der Beobachtungszeit

Beginn des Beob- achtungsjahres	Zahl der Patienten	% der Patienten, die zu Beginn der Beob- achtung vorhanden waren
1.	115	100,0
2.	110	95,7
3.	99	86,1
4.	87	75,6
5.	82	71,3
6.	70	60,9
7.	56	48,7
8.	52	45,2
9.	41	35,6
10.	38	33,0
11.	33	28,7
12.	28	24,4
13.	26	22,6
14.	23	20,0
15.	19	16,5
16.	15	13,0
17.	13	11,3
18.	9	7,8
19.	6	5,2
20.	5	4,3
21.	5	4,3
22.	5	4,3
23.	5	4,3
24.	5	4,3
25.	3	2,6
26.	3	2,6

Fortsetzung der Tab. 2:

Beginn des Beobachtungsjahres	Zahl der Patienten	% der Patienten, die zu Beginn der Beobachtung vorhanden waren
27.	3	2,6
28.	3	2,6
29.	1	0,9
30.	1	0,9
31.	1	0,9
32.	1	0,9

Diagnosestellung: Die endgültige Diagnose Morbus Crohn stand oft erst lange Zeit nach Auftreten der ersten Symptome fest. Bei 34,8 % unserer Patienten wurde sie im ersten Krankheitsjahr gestellt. In 40 % der Fälle dauerte es bis zum Ende des 5. Jahres, in 14,8 % bis zum Ende des 10. Jahres, in 7,8 % bis zum Ende des 20. Jahres und bei 3 Patienten sogar über 20 Jahre, bis ein Morbus Crohn diagnostiziert wurde. Als häufigste Fehldiagnosen waren anzutreffen: Gastroenteritis, Colitis ulcerosa, Appendizitis acuta oder chronica, Darmtuberkulose, maligner Tumor und Pankreatitis. Dies macht deutlich, daß die Diagnose Morbus Crohn heute noch erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet. Die Sicherung der Diagnose gelang in 65,1 % durch die histologische Untersuchung des Operationspräparates und in 7,8 % durch die histologische Auswertung einer Probeexcision aus dem Magen, Duodenum, dem Sigma oder dem Rektum. In 4 Operationspräparaten konnte nicht das typische Bild des Morbus Crohn gefunden werden. Die charakteristischen, makroskopischen Veränderungen, zusammen mit dem klinischen Verlauf wurden jedoch als beweisend angesehen. Bei 17,4 % unserer Patienten wurde die Diagnose röntgenologisch und bei 6,2 % makroskopisch während einer Laparatomie gestellt. In 4 Fällen (3,5 %) wurde die Diagnose erst durch die Sektion erbracht.

Statistische Methoden: Wie bereits erwähnt, bedienen wir uns zweier statistischer Verfahren, um den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung zu untersuchen.

1. Wir verwendeten das Konzept der "Patientenjahre". Mit den ersten gastrointestinalen Beschwerden beginnt für jeden Patienten das erste Krankheitsjahr. Jedes Krankheitsjahr ist zugleich ein Patientenjahr. Die Summe der Krankheitsjahre aller Patienten entspricht der Gesamtheit aller Patientenjahre. Nach dem Ende des Beobachtungszeitraumes eines Patienten hört dieser auf, zur Gesamtheit aller Patientenjahre beizutragen. Dieses Verfahren hat zwei Vorteile: einerseits wird dadurch das zur Untersuchung verfügbare Material beträchtlich erweitert, da ein Patient, der 10 Jahre lang beobachtet wurde, auch 10 Patientenjahre beisteuert, und andererseits lassen sich genaue Aussagen über den Krankheitsverlauf in jedem einzelnen Krankheitsjahr machen. Das Patientenjahr wurde als Attackenjahr gezählt, wenn im Laufe dieses Jahres gastrointestinale Beschwerden auftraten, oder als Remissionsjahr, wenn der Patient während des ganzen Jahres beschwerdefrei war. Bereits 1956 fand dieses Verfahren für prognostische Aussagen über die Colitis Ulcerosa Verwendung (92).

2. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintreten wird, verwendeten wir eine versicherungsmathematische Methode, die schon 1967 von Lennard-Jones zur Berechnung der Rezidivquote nach Resektion bei Ileitis regionalis angewandt wurde (64). Man geht dabei folgendermaßen vor: Zunächst berechnet man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis (z. B. ein Rezidiv) in jedem einzelnen Beobachtungsjahr eintritt. Diese Ereigniswahrscheinlichkeit bezieht man am Ende des ersten Beobachtungsjahres auf eine beliebige, konstante Patientenzahl (z. B. 1000), die man zu Beginn der Untersuchung als gegeben annimmt, und am Ende jedes folgenden Beobachtungsjahres auf den vom Vorjahr verbliebenen Rest der gewählten Patientenzahl, bei dem das Ereignis noch nicht eingetreten ist. Durch kumulative Berechnung läßt sich nun für jeden beliebigen Zeitpunkt feststellen, bei wieviel Prozent der ursprünglich angenommenen Patientenzahl das Ereignis bereits eingetreten ist (z. B. wie-

viel von den 1000 anfangs vorhandenen Patienten bis zum Ende des n -ten Beobachtungsjahres ein Rezidiv bekommen haben). Dieses Verfahren bietet den großen Vorteil, daß sich sämtliche Angaben über die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses auf die zu Beginn der Untersuchung vorhandene Patientenzahl beziehen, gleichgültig wieviele Patienten man während des Beobachtungszeitraumes aus den Augen verloren hat. Patienten, die im Verlauf eines Jahres aus der Untersuchung ausschieden, wurden so behandelt, als wären sie 6 Monate von uns erfaßt gewesen. Diese Vereinfachung ist zulässig, da ein Teil dieser Patienten im ersten Halbjahr, der andere Teil im zweiten Halbjahr für die Untersuchung verloren ging. Ein Beispiel für die praktische Durchführbarkeit dieser Methode zeigt Tabelle 22.

III. Allgemeine Analyse des Patientengutes

Anzahl der Patienten: Sowohl in der Medizinischen als auch in der Chirurgischen Universitätsklinik hat die Zahl der Morbus-Crohn-Patienten seit dem Jahre 1956 laufend zugenommen. Dies ist aus Abbildung 1 zu ersehen, welche die Anzahl der Einweisungen wegen Morbus Crohn pro 10.000 Klinikeinweisungen in beiden Kliniken zeigt.

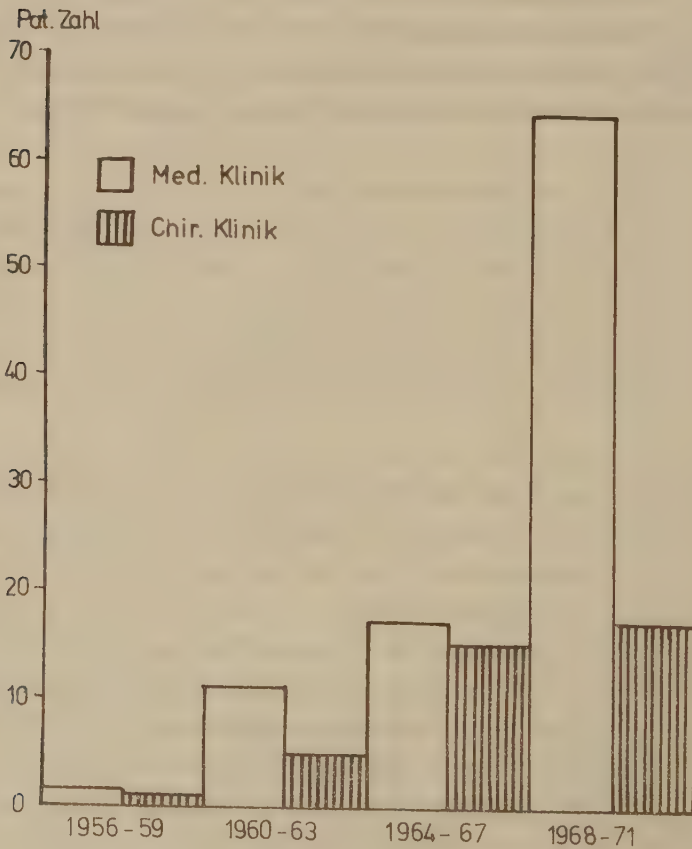


Abb. 1: Aufnahmen von Morbus-Crohn-Patienten in der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen pro 10.000 Klinikeinweisungen

Von 1960 - 1963 kamen in beiden Kliniken mehr als sechsmal so viele Crohn-Patienten zur stationären Behandlung als in den vorhergegangenen 4 Jahren. Wiederum doppelt so groß war dann die Zahl der eingewiesenen Patienten in der Zeit von 1964 - 1967. In den letzten 4 Jahren erfolgten schließlich 61,4 % aller Aufnahmen wegen Enteritis regionalis. Anhand dieser Angaben ist zu vermuten, daß die Crohn'sche Erkrankung im Zunehmen begriffen ist.

Zu einem solchen Ergebnis kamen schon KÜMMERLE, GRÖZINGER, WIDMAIER und HEINKEL sowie andere deutsche Autoren (60, 42, 93). Aber auch Statistiken aus anderen Ländern lassen eine Häufigkeitszunahme erkennen. So berichten FAHRLÄNDER und BAERLOCHER aus der Schweiz von einem Anstieg der Erkrankungen in den Jahren 1967 - 1969 auf 2,6 pro 100.000 Einwohner, während die mittlere Häufigkeit pro Jahr in den gesamten 10 Beobachtungsjahren von 1960 - 1969 nur 1,6 pro 100.000 Einwohner betrug (34). In Schweden wurden 1956 - 1961 1,8 Crohn-Patienten pro 100.000 im Jahr gezählt, in den darauffolgenden 5 Jahren dagegen durchschnittlich 3,4 männliche und 2,8 weibliche Erkrankte pro 100.000 Einwohner (71). Einen ähnlichen Zuwachs beobachtete man in Norwegen, England und Nordostschottland (70, 25, 61). Auch in den anglo-amerikanischen Ländern ist nach übereinstimmenden Angaben von VAN PATTER, CROHN und COOKE eine steigende Tendenz zu erkennen (73, 23, 19), und VAMASE berichtet von einer langsamen Zunahme der Enteritis regionalis in Japan, wenngleich sie dort seltener als in westlichen Ländern auftritt (98). Angesichts der gleichlautenden Ergebnisse in der Literatur kann angenommen werden, daß der Morbus Crohn in den letzten Jahren tatsächlich häufiger auftritt (61, 71). Andererseits betonen einige Autoren die Möglichkeit, daß diese Erkrankung dank der besseren diagnostischen Verfahren und erhöhter Wachsamkeit in jüngster Zeit häufiger erkannt wird (70, 60).

Alters- und Geschlechtsverteilung: Von unseren 115 Crohn-Patienten sind 53,9 % männlich und 46,1 % weiblich. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bei Krankheitsbeginn nach Geschlecht getrennt.

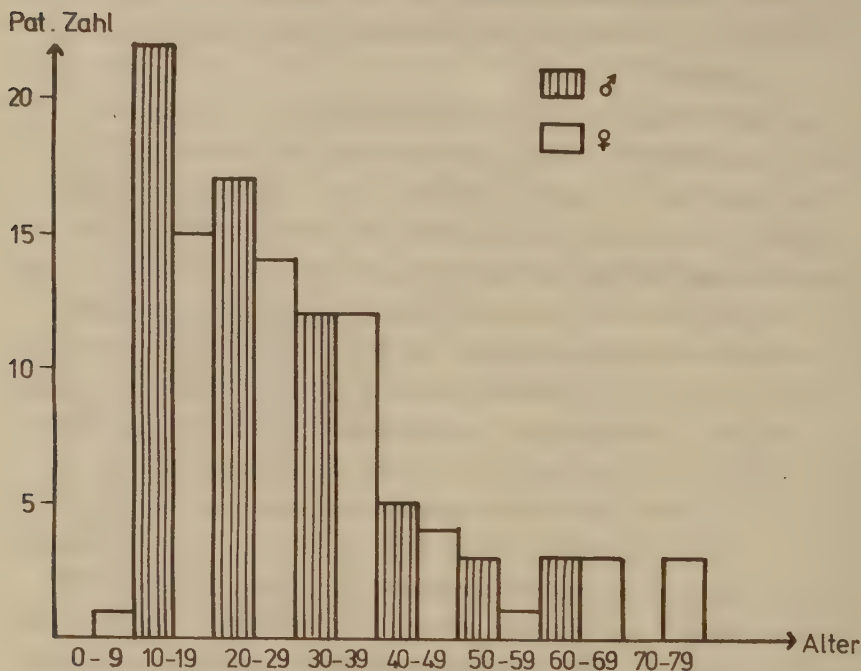


Abb. 2: Altersverteilung bei Krankheitsbeginn

Bei 80 % der Kranken traten die ersten Symptome des Morbus Crohn im 2., 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf. 19,1 % waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation älter als 40 Jahre. Unser jüngster Patient erkrankte im 8., die beiden ältesten im 74. Lebensjahr. Der Erkrankungsbeginn lag im Durchschnitt bei 30,0 Jahren.

In zahlreichen Publikationen finden sich ganz ähnliche Angaben. So stellte BERNING aus der Weltliteratur 1613 Fälle zusammen, die ein Durchschnittsalter von 27,9 und eine Erstmanifestationsquote von 81 % zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr aufwiesen (8). ROGERS jedoch beobachtete

bei seinen 489 Crohn-Patienten die meisten Ersterkrankungen (42 %) im Alter von 16 - 21 Jahren (77). Auch in Bezug auf die Geschlechtsverteilung variieren die Aussagen ein wenig. In den großen amerikanischen und europäischen Statistiken überwiegen die Männer, während die Engländer COOKE, POLLOCK, SCHOFIELD und KYLE ein Übergewicht der Frauen verzeichnen (19, 74, 79, 61). EVANS zieht schließlich aus seiner Literatursammlung den Schluß, daß ein Morbus Crohn bei Männern und Frauen mit nahezu derselben Häufigkeit auftritt (32).

Lokalisation der Erkrankung: Der Morbus Crohn wurde früher als eine Erkrankung lediglich des terminalen Ileums betrachtet. Heute weiß man, daß diese unspezifische, granulomatöse Entzündung den gesamten Verdauungstrakt von der Mundhöhle bis zum Anus befallen kann. Aus Tabelle 3 ist zu ersehen, mit welcher Häufigkeit die verschiedenen Regionen bei unseren Patienten befallen sind.

befallen	Anzahl der Patienten	%
Magen	2	1,7
Duodenum	7	6,2
Dünndarm	32	27,8
Dünndarm u. Coecum	16	13,9
Dünndarm u. Colon	55	45,7
isol. Colon	8	7,0

Tab. 3: Lokalisation des Morbus Crohn

Ein Morbus Crohn der Mundhöhle oder des Ösophagus wird sehr selten beobachtet und war bei unseren Kranken nicht zu finden. In der Literatur wurden bisher nur 7 Fälle eines Befalls der Mundhöhle beschrieben (10, 69, 78). Ähnlich gering ist die Anzahl der beobachteten Ösophaguserkrankungen. VOGT-MOYKOPF et al. zählten 1970 5 Fälle mit isoliertem Ösophagusbefall, und konnten einen weiteren Fall hinzufügen (89). Bei 2 unserer Patienten wurde eine granulomatöse Gastritis gefunden; einmal

setzte sich der Morbus Crohn auf das Duodenum fort, das andere Mal trat er in Verbindung mit einem Befall des terminalen Ileum auf. JOHNSON und DELANEY gaben 1972 einen Überblick über 34 Fälle von Magenerkrankungen im englischen Schrifttum, wobei es sich in 12 Fällen um einen isolierten Befall des Magens handelte (52). Siebenmal (6,2 %) beobachteten wir in unserem Krankengut einen Duodenalbefall. FIELDING sah bei 4 % seiner 300 Patienten eine Erkrankung des Duodenums (37).

Bei 32 Patienten lag eine Jejunitis und/oder Ileitis regionalis vor, in 16 Fällen griff die Entzündung auf das Coecum über. Das terminale Ileum war in 88,5 % aller Fälle mitbefallen. 55 Patienten boten das Bild einer Enterocolitis regionalis, und bei 8 Patienten war nur das Colon im Sinne eines Morbus Crohn verändert. Insgesamt war das Colon in 80 Fällen (69,6 %) am Krankheitsgeschehen beteiligt; das rechte Hemicolon häufiger als das linke. Im Rektum wurde in 27 Fällen (23,5 %) ein Morbus Crohn nachgewiesen, in einem Fall handelte es sich um einen isolierten Befall der Ampulla recti.

COLCOCK sah bei seinen 304 Patienten eine Jejunitis in 14,4 %, eine Miterkrankung des proximalen Ileum in 27,6 % und des terminalen Ileum in 90,8 % (18). Das terminale Ileum ist in hohem Maße am Krankheitsgeschehen mitbeteiligt. Dieser Tatsache verdankt die Erkrankung ihre ursprüngliche Bezeichnung: Ileitis terminalis. Die Mitbeteiligung des terminalen Ileum beträgt bei JACKSON 44 %, bei KRAUSE 77,4 %, in BERNINGS Zusammenfassung der Angaben aus der Weltliteratur 81,7 % und bei WIDMAIER und HEINKEL 90,5 % (49, 58, 8, 93). Die Angaben über eine Miterkrankung des Colon differieren sehr stark: CROHN 20 %, LENNARD-JONES 38,4 %, KRAUSE 41,4 %, BANKS 45 %, WIDMAIER und HEINKEL 72 % (23, 64, 58, 6, 93). FAHRLÄNDER vertrat 1969 sogar die Auffassung, daß eine Colonbeteiligung keine Seltenheit, sondern die Regel sei (59). Eine isolierte Colitis regionalis beobachteten BERNING in 0,43 %, WIDMAIER und HEINKEL in 6,2 %, SCHOFIELD in 10,2 % und KRAUSE in 14,4 % aller Fälle (8, 93, 79, 58).

Die Appendix war 16 unserer Patienten in den entzündlichen Prozeß mit

einbezogen. Die histologische Untersuchung ergab in 4 Fällen einen Morbus Crohn der Appendix, in einem Fall war der Wurmfortsatz sogar solitär befallen. Dieses Ergebnis bestätigt die Meinung von LOCKHART-MUMMERY und MORSON, daß die Appendix durchaus mitbefallen sein kann (65), und auch COLOCK hat dafür eine Häufigkeit von 5,9 % angegeben (18). Ein Alleinbefall ist jedoch sehr selten. In der Literatur sind bis 1971 lediglich 5 derartige Fälle bekannt geworden (33). Die meisten Statistiken beruhen auf Röntgenuntersuchungen. Die endoskopischen Untersuchungsmöglichkeiten werden vermutlich zu einem genaueren Bild der Krankheitslokalisation führen.

Familiäre Häufung: Eine ausgesprochene familiäre Belastung liegt bei einem unserer Patienten vor. Bei zwei seiner Schwestern wurde ebenfalls ein Morbus Crohn histologisch nachgewiesen, und die Schwester des Vaters starb wahrscheinlich an den Folgen einer ausgedehnten Ileocolitis. Bei der Schwester eines weiteren Patienten liegt der Verdacht auf einen Morbus Crohn nahe, nachdem die röntgenologische Untersuchung stark entzündliche Veränderungen im Bereich des terminalen Ileums ergab.

Ein familiär gehäuftes Auftreten der Enteritis regionalis wird von vielen Autoren beobachtet. CROHN erkannte bei 2,5 % von 800 Patienten eine familiäre Häufung, KIRSNER und SPENCER in 10,8 % von 185 Patienten (zit. nach ALMY et al. 3). HISLOP et al. fanden 1969 in der Literatur 4 Zwillingspaare mit regionaler Enteritis, denen sie noch ein selbst beobachtetes hinzufügen konnten. Bei allen 5 Paaren war eine starke Übereinstimmung in Sitz, Ausdehnung und Verlauf der Erkrankung festzustellen (48). STRIK berichtet von 4 Geschwistern, die nacheinander an Morbus Crohn erkrankten (86).

Der Wahrscheinlichkeit nach, so errechnete ALMY, ist aber nur in 0,00000004 % aller Fälle ein weiterer Fall von Enteritis regionalis in einer Familie zu erwarten (3). Somit müssen als Ursachen einer familiären Häufung entweder intrauterine Einflüsse oder natale bzw. postnatale Umweltbedingungen

eine Rolle spielen (3, 67), oder es muß an eine genetische Disposition gedacht werden. Zwar konnte kein den Mendelschen Regeln folgender dominanter oder rezessiver Erbgang gefunden werden, aber es wird vielfach auf ein gehäuftes Auftreten in Kombination mit Colitis ulcerosa und Spondylitis ankylopoetica hingewiesen, da für diese beiden Krankheiten eine genetische Basis bewiesen ist (3, 67). ALMY und SHERLOCK halten einen genetischen Mechanismus für wahrscheinlich, schließen aber nicht aus, daß es möglicherweise zwei Formen der Erkrankung gibt, von denen die eine genetisch determiniert, die andere durch Umweltfaktoren verursacht ist (3). Für MC. CONELL dagegen ist eine Erblichkeit offensichtlich. Seine Unterlagen weisen darauf hin, daß mehrere Gene an verschiedenen Chromosomen die Empfänglichkeit oder Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen bestimmen. Das gemeinsame Auftreten von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Spondylitis ankylopoetica in einer Familie führt ihn zu der Annahme einer gemeinsamen genetischen Grundlage. Colitis ulcerosa entwickelt sich nach seiner Auffassung bei Personen mit wenigen der relevanten Gene, während ein Morbus Crohn bei solchen mit vollständigem Genotyp auftritt. Die Spondylitis ankylopoetica überschneidet sich mit den Genotypen beider Erkrankungen (67).

Soziologische Aspekte: Die Zeit, die ein Morbus-Crohn-Patient während der ersten 10 Jahre seiner Erkrankung in einer Klinik verbringt, ist aus Abbildung 3 zu ersehen. Im ersten Krankheitsjahr sucht jeder Kranke im Durchschnitt ein bis zwei mal ein Krankenhaus auf (1,58 mal) und wird dort 52 Tage behandelt. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung verringern sich beide Werte. So haben schon im 2. Jahr Anzahl (0,97) und Dauer (31 Tage) der Krankenhausaufenthalte um mehr als ein Drittel abgenommen. Sie erreichen ihren Tiefpunkt im 7. Krankheitsjahr mit 0,43 Klinikeinweisungen und 10 Tagen Aufenthalt, was einem Viertel bzw. Fünftel des ursprünglichen Wertes entspricht. Im 9. und 10. Jahr war wieder ein Ansteigen beider Werte zu beobachten. Im Vergleich dazu sucht ein Bundesbürger nur etwa jedes siebte Jahr ein Krankenhaus auf (100).

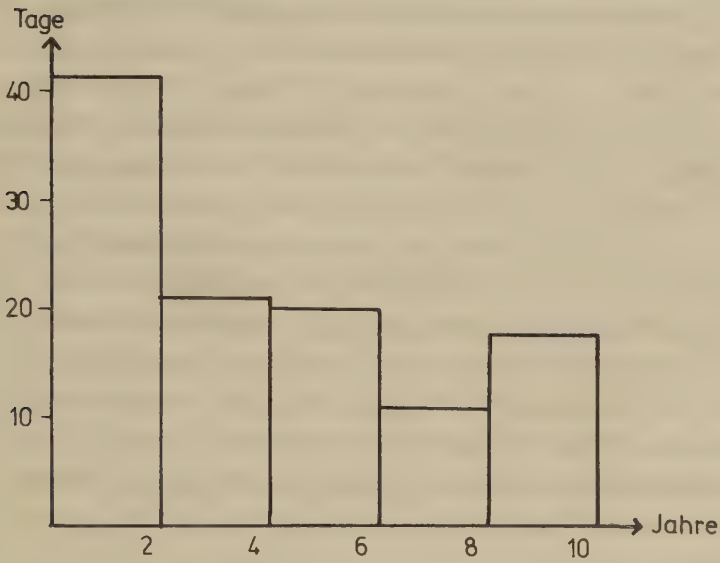


Abb. 3: Zeit des stationären Klinikaufenthaltes pro Patient und Krankheitsjahr in Tagen (Mittelwerte aus jeweils 2 Jahren)

IV. Verlauf:

Erstsymptome: Die ersten Beschwerden, mit denen sich der Morbus Crohn bei unseren Patienten bemerkbar machte, sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Das dominierende Symptom (73,1 %) waren Schmerzen im Abdomen. Soweit sie lokalisiert werden konnten, wurden sie in 37,4 % im rechten Unterbauch, in 3,5 % periumbilikal, in 7 % im Epigastrium und in 9,6 % der Fälle diffus im gesamten Abdomen verspürt. Eine Exazerbation nach dem Essen wurde von 27,8 % angegeben, und 17,4 % bezeichneten den Charakter der Schmerzen als krampfartig. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (53 %) begann die Erkrankung mit Diarrhöen. Gewichtsverlust (41,8 %), Fieber (28,7 %) und Magenbeschwerden wie Übelkeit (37,4 %), Erbrechen (28,7 %) und Anorexie (30,4 %) waren häufige Erstsymptome. Obstipation im Wechsel mit Diarrhöen trat in 3 Fällen auf. Tenesmen und blutige und/oder schleimige Stühle waren bei Colombefall anzutreffen. In 5 Fällen

Tab. 4: Erstsymptome

Symptom	Zahl der Patienten	% aller Patienten
Schmerzen im Abdomen	84	73,1
Diarrhöen	61	53,0
Gewichtsverlust	48	41,8
Übelkeit	43	37,4
Anorexie	35	30,4
Erbrechen	33	28,7
Fieber (37,5 - 40,0 C)	33	28,7
Schleimiger Stuhl	23	20,0
Blut im Stuhl	20	17,4
Obstipation	16	13,9
Tenesmen	13	11,3
Abgeschlagenheit	6	5,2
Analläsionen	5	4,3
Meteorismus	4	3,5
Palpabler Tumor	3	2,6

waren zu Beginn der Erkrankung Analläsionen vorhanden, wobei in drei Fällen Analfisteln als alleiniges Symptom aufgetreten waren. Eine Patientin klagte primär nur über subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und Schwäche.

Auch in den großen amerikanischen Statistiken sind Leibschmerzen (CROHN 99 %, DAFFNER 88 %, VAN PATTER 66 %), Diarrhöen (CROHN 99 %, DAFFNER 81 %, VAN PATTER 66 %) und Gewichtsverlust (CROHN 26,4 %, DAFFNER 70 %, VAN PATTER 62,7 %) die führenden Symptome (23, 24, 73). Ebenso wie wir gaben VANTRAPPEN (88), ATWELL (4) und andere Autoren eine überwiegende Lokalisation der Schmerzen im rechten Unterbauch an. BERNING, ARMITAGE und DAFFNER berichteten von einem Einsetzen der Schmerzen nach der Nahrungsaufnahme (8, 5, 24). In 17,4 % unserer Fälle begann der Morbus Crohn akut, mit einer maximal 5 Tage vor der Klinikaufnahme beginnenden Symptomatik. Das meist pseudoappendizitische Bild gab die Indikation zur Laparatomie. In 7 Fällen wurde eine Appendektomie vorgenommen, wobei die histologische Untersuchung in 3 Fällen akut- oder chronisch-entzündliche Veränderungen und einmal einen Morbus Crohn der Appendix ergab. Nach der Operation kam es in 6 Fällen binnen kurzer Zeit zu einer spontanen Remission, einem für die akute Form typischen Phänomen. CROHN schätzt die Zahl der rezidivfrei ausheilenden akuten Fälle auf 25 %, HENNING auf 50 %, während ARMITAGE, ATWELL, SALZER, STORRS und HOEKELMANN sowie STRÖMBECK über eine 100 %ige Ausheilungsquote berichten (zit. nach BUSE 14). Es ist möglich, daß es sich in der Mehrzahl unserer 14 übrigen Patienten um einen symptomlosen, primär chronischen Prozeß handelte, der anlässlich einer plötzlichen Exazerbation ein akutes Krankheitsbild vortäuschte. Bis heute ist es unklar, ob die akute Form tatsächlich ein Initialstadium der Enteritis regionalis ist, oder ob es sich dabei um einen selbständigen Krankheitsprozeß handelt, möglicherweise hervorgerufen durch eine bakterielle oder virale Infektion (14, 6, 4, 45, 2, 94, 41). Bei Durchsicht der Literatur konnte LAW kein befriedigendes, allgemeingültiges Kriterium finden, um beide Krankheitsformen - die akute und die

chronische Form - gegeneinander abzugrenzen (63). Somit wird verständlich, warum die Angaben über die Häufigkeit der akuten Form zwischen 3,4 % (CROHN) und 70 % (YAMASE) schwanken (23, 98).

Attacken- und Remissionsjahre: Um den Verlauf und die Prognose des Morbus Crohn zu bestimmen, wurden in den bisherigen Untersuchungen lediglich die Mortalitätsrate, die Operationshäufigkeit und die Rezidivquote nach Resektionen zugrundegelegt. Diese Methode bedeutet aber eine starke Vereinfachung, da über das Befinden der Patienten vor und nach einer Operation, bzw. in dem Intervall zwischen einer Operation und einem Rezidiv keinerlei Aussage gemacht wird. Außerdem variieren die Ergebnisse beträchtlich, je nach der verwendeten Rezidivdefinition; ferner würde die vom Patienten selbst empfundene Schwere der Erkrankung völlig außer acht gelassen.

Wir haben deshalb jedes einzelne Krankheitsjahr jedes Crohn-Kranken entweder zu den Attackenjahren gerechnet, wenn in diesem Jahr ein- oder mehrmals gastrointestinale Beschwerden aufgetreten waren, oder in die Gruppe der Remissionsjahre eingeordnet, wenn der Patient beschwerdefrei war. Das Ergebnis ist in Abbildung 4 dargestellt. Der Anteil der Attackenjahre fällt von 100 % im ersten Krankheitsjahr bis auf 42,8 % im 6. Jahr. Er nimmt dann wieder zu bis zum 11. Jahr, in dem 57,6 % Attackenjahre gezählt wurden. Diese späte Verschiebung zugunsten der Attackenjahre fällt interessanterweise mit der schon oben erwähnten erneuten Zunahme von Zahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte zusammen. Anschließend geht der Anteil der Attackenjahre kontinuierlich zurück, bis er einen Grenzwert erreicht, der nicht unterschritten wird. Die Attackenjahre sind durch Spätkomplikationen der chronischen Verlaufsform bedingt, die die weitere Prognose nicht sehr günstig gestalten.

Mit Hilfe der Einteilung in Attacken- und Remissionsjahre ist es möglich, den Einfluß verschiedener Faktoren auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Wir haben die Abhängigkeit des Verlaufs vom Sitz der

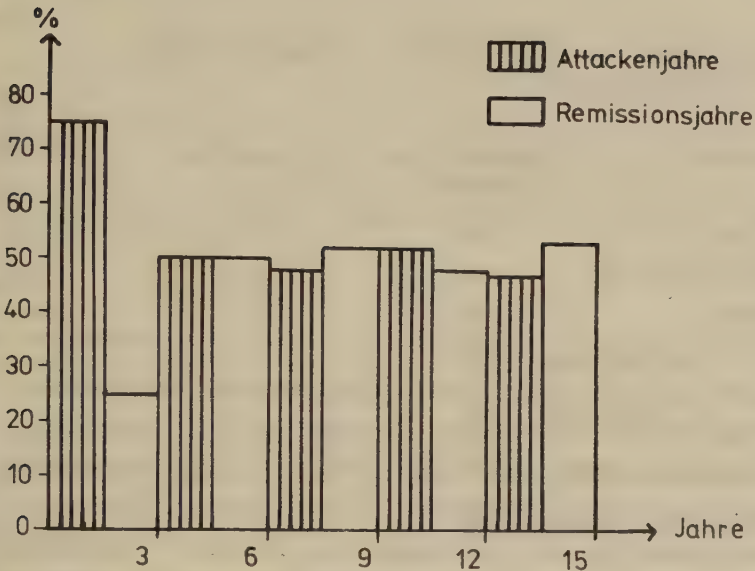


Abb. 4: Attacken- und Remissionsjahre im Verlauf der Erkrankung
(Mittelwert aus je 3 aufeinanderfolgenden Jahren)

Erkrankung und dem Alter des Patienten analysiert.

1. Wir stützten uns in unserer Untersuchung auf die Operationsberichte, die histologischen und die röntgenologischen Befunde. Wir unterschieden 3 Gruppen:
 - a) Befall ausschließlich des Dünndarms
 - b) Befall von Dünn- und Dickdarm
 - c) Befall nur des Colons

Die Gruppen wurden über einen Zeitraum von 11 Jahren verglichen. Der Prozentsatz der Attackenjahre betrug bei alleinigem Dünndarmbefall 64,8 %, bei Befall des Dünn- und Dickdarmes 61,2 % und lag bei isoliertem Colonbefall mit 70,2 % deutlich höher. Den höchsten

Wert mit 70,7 % erhielten wir bei Mitbeteiligung des Rektums. (Tabelle 5).

Tab. 5: Verlauf des Morbus Crohn in Abhängigkeit von der Lokalisation

Befall von	Gesamtzahl der Patientenjahre	% Remissionsjahre	% Attackenjahre
Dünndarm	139	35,2	64,8
Dünn- u. Dickdarm	526	38,8	61,2
Dickdarm	47	29,8	70,2

2. Weiterhin haben wir unserer Untersuchung das Alter jedes Patienten in jedem einzelnen Patientenjahr zugrundegelegt. Wir unterschieden 6 Altersgruppen. Dabei zeigte sich, daß der Prozentsatz der Attackenjahre bei den Patienten unter 20 Jahren mit 75,6 % am höchsten ist. Er nimmt dann bis zum 5. Lebensjahrzehnt, in dem er 51,2 % beträgt, laufend ab. Daraus ist zu ersehen, daß die Erkrankung in jugendlichem Alter wesentlich maligner verläuft. Nach dem 60. Lebensjahr tritt allerdings eine erneute Verschlechterung des Krankheitsverlaufes ein (66,7 % Attackenjahre). (Tabelle 6)

Diese Ergebnisse stimmen mit der Verlaufsbeobachtung, basierend auf den postoperativen Rezidivquoten, weitgehend überein. Da 84,5 % unserer Patienten laparotomiert wurden und mehr als zwei Drittel davon sich einer Resektion unterziehen mußten, erscheint eine gemeinsame Diskussion an späterer Stelle angebracht (siehe Seite 37).

Tab. 6: Verlauf des Morbus Crohn in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter	Gesamtzahl der Patientenjahre	% Remissionsjahre	% Attackenjahre
- 19	115	24,4	75,6
20 - 29	253	39,9	60,1
30 - 39	183	43,7	56,3

Fortsetzung der Tab. 6:

Alter	Gesamtzahl der Patientejahre	% Remissions- jahre	% Attacken- jahre
40 - 49	125	44,0	56,0
50 - 59	41	48,8	51,2
60 -	33	33,3	66,7



Abb. 5: Appendektomien, Resektionen, Probeparaatomien und sonstige Operationen, die in den ersten 10 Krankheitsjahren durchgeführt wurden

Operationen: In der Behandlung der Enteritis regionalis spielt die chirurgische Therapie eine bedeutende Rolle. Ihre Aufgabe ist es in erster Linie, die Beschwerden der Patienten zu lindern. Nur in wenigen Fällen stellt sie eine lebensrettende oder curative Maßnahme dar (25). Sämtliche operativen Eingriffe, die bei unseren Patienten in den ersten 10 Jahren ihrer Erkrankung vorgenommen wurden, sind in Abbildung 5 zusammengestellt. Die Frequenz, mit der sie in jedem Krankheitsjahr pro Patient durchgeführt wurden, ist aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tab. 7: Operationsfrequenz pro Patient und Jahr

Krankheits-jahr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
OP-Frequenz	0,65	0,28	0,15	0,28	0,15	0,05	0,05	0,13	0,10	0,04

Die Operationsfrequenz verringert sich vom 1. bis zum 5. Jahr auf ein Viertel und bis zum 10. Jahr auf nahezu ein Zwanzigstel ihres ursprünglichen Wertes. Im 8. und 9. Jahr ist wiederum ein Frequenzanstieg zu bemerken.

Nach dieser allgemeinen Vorbemerkung soll auf die Erstoperation und auf die verschiedenen chirurgischen Eingriffe eingegangen werden, die bei unseren Patienten als Erstoperation durchgeführt wurden.

Erstoperation: 97 Patienten (84,5 %) mußten sich einer Erstoperation unterziehen. Die Indikationen für die Erstoperation sind in Tabelle 8 angeführt. Als häufigste Indikation zur Laparatomie wurde der Verdacht auf Vorliegen einer akuten Appendizitis geäußert. Dies ist leicht verständlich, da sowohl die akute Form wie auch die Exazerbation eines latenten, primär chronischen Prozesses ein pseudoappendizitisches Bild bieten und nur schwer von einer Appendizitis acuta abzugrenzen sind. Im fortgeschrittenen Stadium sind es hauptsächlich Ileuszustände, wobei oft Konglomerat-

tumoren zu tasten sind; ferner hartnäckige Resistenz gegenüber konservativer Therapie, die zur ersten Operation zwingen. Vielfach wird der erste chirurgische Eingriff auch auf Grund einer Fehldiagnose durchgeführt: wie Colitis ulcerosa, Neoplasma oder Ileocecal-Tbc. In einem Fall zwang eine therapieresistente Analfistel zur ersten Laparatomie.

Tab. 8: Indikationen für die bei jedem Patienten jeweils als erster chirurgischer Eingriff durchgeführte Operation

Indikation	Zahl der Fälle	%
Appendizitisverdacht	44	45,4
Ileus	13	13,4
Therapieresistente Ent. reg.	7	7,2
Verdacht auf Colitis ulcerosa	5	5,2
Verdacht auf perityphlitischen Abszeß	5	5,2
Unklares Abdomen	5	5,2
Verdacht auf Neoplasma	4	4,1
Verdacht auf Darm-Tbc	3	3,1
Darmblutung	3	3,1
Analfisteln	1	1,0
Sonstige oder unbekannt	7	7,2

In der Literatur sind recht unterschiedliche Angaben über die Operationsindikationen zu finden, die auch von unseren Ergebnissen zum Teil beträchtlich abweichen. Das hat folgende Gründe: Viele Autoren verwerten die Indikationen sowohl von Erstoperationen sowie von allen weiteren Operationen, die bei ihren Crohn-Patienten durchgeführt wurden. Weiterhin werden zumeist nur Operationen mit kurativem Charakter, wie Resektionen und Umgehungsanastomosen, berücksichtigt, während Laparatomien und Appendektomien außer acht gelassen wurden. Ferner tauchen häufig mehrere Indikationen für einen chirurgischen Eingriff auf. Bei uns dagegen

wurde jeder Operation nur eine Indikation zugeordnet, die wir aus den Unterlagen der behandelnden Krankenhäuser entnahmen.

So sind Ileussympptome bei JACKSON in 93 %, bei COLCOCK in 83,6 % und bei BROWN und DAFFNER in 46 % aller Operationsindikationen anzutreffen (49, 18, 24). Innere oder äußere Fisteln zwangen COLCOCK in 35,2 %, Blutungen in 8,9 % zu chirurgischer Intervention (18). Lediglich zwei Autoren berichten über Indikationen bei Erstoperationen. BARBER gibt Ileus mit 51,6 %, abdominalen Tumor mit 42,9 % und Therapieresistenz mit 16,5 % als die häufigsten Indikationen für Erstoperationen an (7), und bei DE DOMBAL führen therapieresistente Leiden mit 66,4 % die Liste der Indikationen an, gefolgt von chronischen und akuten Obstruktionen mit 20,5 %. Massive Blutungen bildeten bei seinen Patienten in 2 % die Operationsindikation (25). Die Operationen, die auf Grund der oben genannten Indikationen durchgeführt wurden, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Erster chirurgischer Eingriff bei 97 Morbus-Crohn-Patienten

Operationsart	Zahl der Fälle	%
Appendektomie	39	40,2
Darmresektion	32	33,0
Prob laparatomie	16	16,5
Umgehungsanastomose	2	2,1
Temporärer Anus präter	2	2,1
Sonstige oder unbekannt	6	6,2

Um zu erfahren, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich ein Morbus-Crohn-Kranker im Verlauf seines Leidens einer Operation unterziehen muß, haben wir die kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs berechnet. Sie betrug nach dem ersten Krankheitsjahr 47,4 %, nach dem 5. 76,8 % und nach dem 10. 83,7 %. (Siehe Tabelle 10).

Das heißt: während der ersten 10 Jahre ihrer Erkrankung mußten sich die meisten unserer Patienten mindestens einmal einer Operation unterziehen.

Tab. 10: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs

Beobachtungs-jahr	keine OP zu Beginn des Jahres	Während des Jahres der Nachuntersuchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko einer OP ausgesetzt	Zahl der im Beobachtungsjahr ausgeführten OP	Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erst-OP in %
1	115	2	114,0	54	47,4
2	59	3	57,5	13	59,3
3	43	0	43,0	8	66,8
4	35	2	34,0	7	73,7
5	26	1	25,5	3	76,8
6	22	2	21,0	2	79,0
7	18	0	18,0	1	80,2
8	17	1	16,5	2	82,5
9	14	0	14,0	0	82,5
10	14	0	14,0	1	83,7

HOLDER spricht von 80 - 90 % der Erkrankten, die operiert werden müssen (zit. bei 82). Dieser Prozentsatz entspricht den Angaben anderer Autoren: BRILL 82,5 % (12), FROMM 88 % (40), KRAUSE 90 % (58), EADE 91 % (31). Auch CROHN fand in seinen großen Statistiken fast 90 % (21), und BANKS berichtet von 87 % seiner Patienten, die schließlich operiert wurden, wobei bei 65 % schon im ersten Krankheitsjahr ein erster chirurgischer Eingriff notwendig wurde. Er ist der Meinung, daß außer einigen wenigen, die er als "glückliche Minderheit" bezeichnet, die meisten Patienten mit Morbus Crohn früher oder später operiert werden (6).

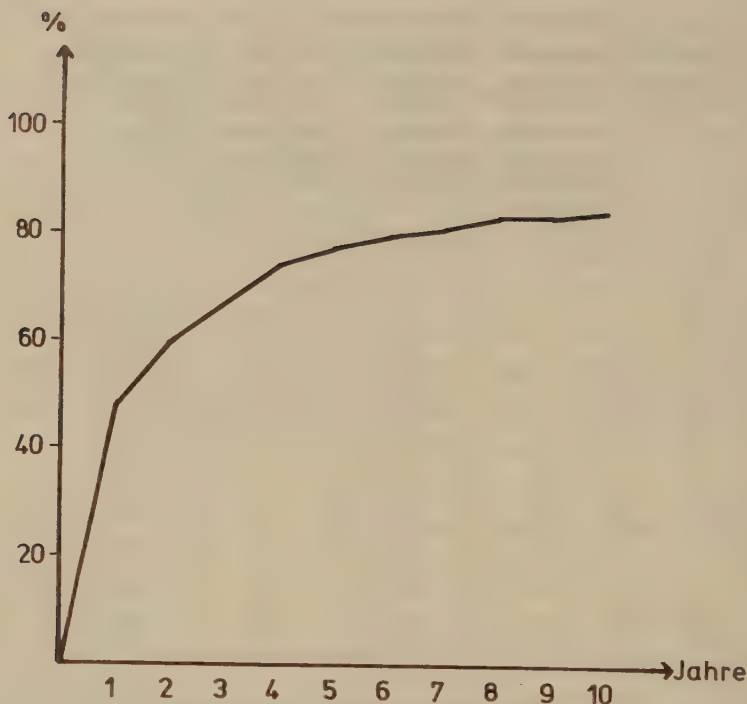


Abb. 6: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs

Probelaparatomien: Bei 16 Patienten wurden Probelaparatomien als erster chirurgischer Eingriff durchgeführt, davon allein 14 in den ersten 3 Krankheitsjahren, eine im 5. und eine im 30. Krankheitsjahr. Im letzteren Fall entschloß man sich zur Laparatomie, nachdem die Patientin jahrzehntelang über Bauchschmerzen geklagt hatte und plötzlich eine Exazerbation mit Gewichtsabnahme eingetreten war. In 8 Fällen wurde unter der Verdachtsdiagnose Appendizitis laparotomiert, 2mal lag ein Ileuszustand, 1mal eine Perforation und 2mal ein unklares Abdomen vor. Von 3 Patienten ist die Operationsindikation unbekannt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Probelaparatomie betrug nach dem ersten Krankheitsjahr 10,5 %, nach dem 3. 12,3 % und

am Ende des 5. Krankheitsjahres 13,2 %.

Appendektomien: Als Erstoperation wurde bei 43 Patienten eine Appendektomie vorgenommen. Die kumulative Wahrscheinlichkeit lag zu Ende des 1. Krankheitsjahres bei 26,3 %, am Ende des 5. bei 33,6 % und nach dem 10. Jahr bei 36,0 %. In der Literatur schwanken die Angaben über die Häufigkeit von Appendektomien im Frühstadium des Morbus Crohn zwischen 20 und 30 %: CROHN 20 % (23), COLOCK 27,3 % (18), ARMITAGE 30 % (5). Obwohl eine Appendektomie bei Enteritis regionalis früher als Kontraindikation galt, wird sie jetzt von einer Reihe Autoren befürwortet, wenn das Cöcum nicht entzündlich verändert ist (41). Dafür spricht auch der Hinweis von WILLIAMS, der nach Durchsicht großer Statistiken feststellte, daß die postoperativ auftretenden Fisteln in den wenigsten Fällen vom Appendektomiestumpf, sondern in erster Linie vom terminalen Ileum ausgehen und sich ihren Weg durch die Laparotomiewunde bahnen (95).

Tab. 11: Operationsindikationen für die Darmresektionen, die als Erstresektionen vorgenommen wurden

Indikation	Zahl der Fälle	%
Therapieresistente Enteritis	23	30,6
Ileus	20	26,6
Fisteln	6	8,0
Verdacht auf Colitis ulcerosa	5	6,7
Palpabler Tumor	6	8,0
Verdacht auf Neoplasma	3	4,0
Verdacht auf Darm-Tbc	3	4,0
Darmblutung	2	2,7
Verdacht auf chronische Appendizitis	1	1,3
Andere oder unbekannt	6	8,0

Erstresektionen: Die Indikationen, die zu einer ersten Resektion führten, sind in Tabelle 11 aufgeführt. Von den 75 Eingriffen wurden 47 in der Erlanger Universitätsklinik für Chirurgie vorgenommen. Die Ausbreitung des Morbus Crohn zum Zeitpunkt der Operation ist aus Tabelle 12 ersichtlich, die Operationsverfahren, die angewendet wurden, sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 12: Befall des Gastrointestinaltrakts bei der Erstresektion

Lokalisation	Zahl der Fälle
Magen + Duodenum	1
Dünndarm	26
Dünndarm + Cöcum	9
Dünndarm + Dickdarm	28
nur Dickdarm	11

Tab. 13: Operationsverfahren bei Erstresektion

Operationsart	Zahl der Fälle
Magenresektion nach Billroth I	1
Dünndarmresektion	10
Ileocöcalresektion	12
Ileumresektion + re. Hemicolectomie	32
Ileum- + Colonresektion (ohne die bereits angeführten Operationen)	12
Colonresektion	6
Unbekannt	2

Die Erstresektion wurde durchschnittlich 5,7 Jahre nach Beginn der Erkrankung durchgeführt. Über die Indikationen, die zu einer Resektion zwingen, sind sich die meisten Autoren einig. Als relative Indikation wird eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens und ein Fortbestehen der Beschwerden trotz intensiver medizinischer Therapie oder das Vorhandensein von multiplen Fisteln und Analläsionen angesehen, während eine absolute Indikation bei lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Ileus, Perforation und massiver Blutung gegeben ist (59). In unserer Untersuchung sind Ileuszustände, die sich im Verlauf des chronischen Stadiums der Erkrankung entwickeln, und Resistenz gegenüber konservativer Therapie die häufigsten Indikationen (Tabelle 11). Die Resektion wird heutzutage im anglo-amerikanischen wie im europäischen Raum allgemein als Operationsmethode der Wahl angesehen und einer Umgehungsanastomose vorgezogen (17, 4, 60, 14, 7, 95). Die letztere kann sich aber in besonders schweren Fällen und bei hartnäckigen Obstruktionen als günstig erweisen (95). In unserem Krankengut wurde überwiegend die Resektion bevorzugt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erstresektion steigt von 13,2 % am Ende des ersten Krankheitsjahres auf 51,7 % am Ende des 5. Jahres und erhöht sich bis zum 10. Jahr auf 66,0 %. Das heißt, innerhalb der ersten 10 Krankheitsjahre mußten sich mehr als zwei Drittel unserer Patienten einer ersten Resektion unterziehen.

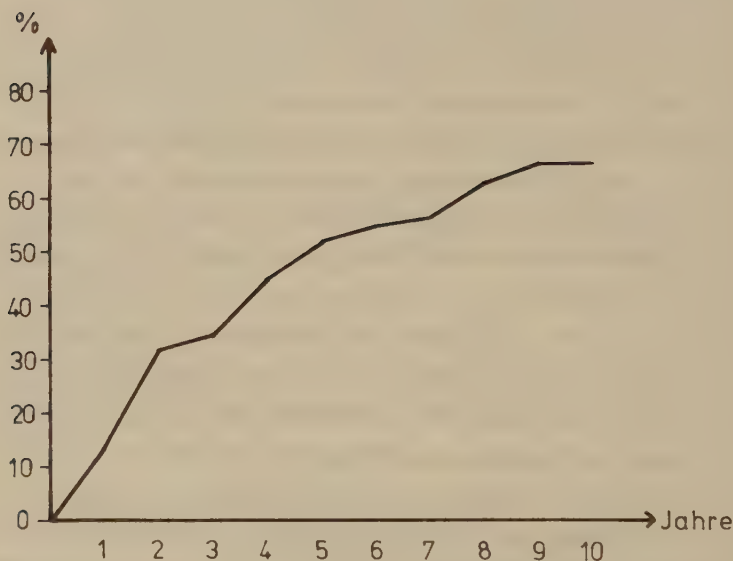


Abb. 7: Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erstresektion

Rezidivquote nach Erstresektion: Eine allgemein anerkannte Definition des postoperativen Rezidivs konnte bis heute nicht gefunden werden. Die in der Literatur verwendeten Begriffserklärungen unterscheiden sich beträchtlich, sodaß die auf diese Weise zustande kommenden Rezidivquoten sehr stark voneinander abweichen. Einige Autoren legen sogar ihre Ergebnisse ohne jegliche Definition vor. JACKSON berechnet die Rückfallquote auf Grund der postoperativ notwendig werdenden Klinikeinweisungen (49). ATWELL, GUMP und andere sehen als Rezidiv das Wiederauftreten

der Beschwerden mit röntgenologisch sichtbaren Darmveränderungen an (4, 45, 49, 7, 58). Die genaueste Erklärung lieferte LENNARD-JONES, indem er sein Krankengut in drei aufeinander aufbauende Gruppen einteilte:

- a) Symptomatisches Rezidiv: zunehmende Diarrhöen verbunden mit Bauchschmerzen und Gewichtsverlust (Gruppe 1)
- b) Symptomatisches Rezidiv mit röntgenologischen und/oder chirurgisch nachgewiesenem Vorliegen eines Krankheitsrückfalles (Gruppe 2)
- c) Weitere Resektionen wegen Morbus Crohn, wobei die histologische Untersuchung des resezierten Darmpräparates das Bild einer Enteritis regionalis erbringen mußte (Gruppe 3)

Für jede dieser 3 Gruppen berechnete LENNARD-JONES die kumulative Wahrscheinlichkeit der Rezidivquote, wobei er allerdings nur Patienten mit Ileitis regionalis zu seiner Untersuchung heranzog. Die Rezidivquote belief sich für die erste Gruppe auf 57,8 %, für die 2. Gruppe auf 51,4 % und für die 3. Gruppe auf 25,7 % (64).

Zur Berechnung der Krankheitsrückfälle verwendeten wir die Definition b) und c), allerdings mit der Einschränkung, daß die histologische Untersuchung nicht beweisend sein mußte für Morbus Crohn; es genügte uns das Bild der unspezifischen Entzündung. Die kumulative Rezidivquote unseres Krankengutes ist in Tabelle 14 dargestellt. Sie stieg von 16,7 % am Ende des 1. Krankheitsjahres auf 40,8 % nach dem 5. Jahr und betrug am Ende des 10. Jahres 57,2 %. Die Krankheitsrückfälle traten durchschnittlich knapp 3 Jahre nach der Erstresektion auf, 59,3 % innerhalb der ersten 3 Jahre. Nach dem 10. Krankheitsjahr konnten wir nur noch zwei Rezidive beobachten, eines im 11. und eines im 20. Jahr nach der Operation.

Tab. 14: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder histologisch nachgewiesenen Rezidivs nach Primärresektion

Beobach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	während des Jah- res der Nachunter- suchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko eines Krankheits- rückfalls ausgesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumula- tive Wahrschein- lichkeit eines Re- zidivs in %
1	75	18	66,0	11	16,7
2	46	5	43,5	3	22,4
3	38	2	37,0	4	30,8
4	32	6	29,0	3	38,0
5	23	3	21,5	1	40,8
6	19	3	17,5	2	47,6
7	14	3	12,5	1	51,8
8	10	2	9,0	1	57,2
9	7	1	6,5	0	57,2
10	6	1	5,5	0	57,2

Die Rückfallquote in unserer Untersuchung ist relativ hoch, aber bei einem Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren stellt sie keinen außergewöhnlichen Wert dar. Die Ursache ist möglicherweise darin zu suchen, daß ein großer Teil unseres Patientengutes an einer Ileocolitis mit ausgedehntem Coloneffall leidet oder litt, deren Prognose nach Auffassung mancher Autoren nicht sehr günstig ist (21, 66, 12, 58).

CROHN beobachtete die meisten Rückfälle in den ersten drei Jahren nach der Primärresektion, sie können aber auch noch nach 25 Jahren

auftreten (23). DE DOMBAL teilt die Rezidive ein in frühe Fälle, die circa ein Jahr nach der Operation auftreten, und in späte Fälle, die sich erst nach 5 bis 10 Jahren bemerkbar machen. Es zeigte sich, daß die Erkrankung bei frühen Rezidiven einen rascheren Verlauf nimmt mit frühzeitiger Operation und schlechter Prognose, während sie sich bei späten Rezidiven wesentlich milder äußert, erst spät einen chirurgischen Eingriff erfordert und eine gute Prognose zeigt. So kommt DE DOMBAL zu der Vermutung, daß es auf Grund der beiden Rezidivtypen auch zwei Arten von Morbus Crohn geben könnte (26). Die kumulative Rückfallquote bei seinen Patienten betrug nach dem ersten Jahr 15,5 %, nach 5 Jahren 22,5 %, nach 10 Jahren 35,3 % und nach dem 20. Jahr 52,3 %. Wie schon erwähnt, lassen sich die verschiedenen Literaturangaben über die Rezidivhäufigkeit nicht ohne weiteres miteinander vergleichen. Trotzdem seien in Tabelle 15 und 16 einige Rezidivquoten aufgeführt. Tabelle 15 zeigt deutlich die Abhängigkeit der Rückfallquote vom Beobachtungszeitraum, und Tabelle 16 gibt eine Reihe Rezidivquoten maßgebender Autoren wieder. Basierend auf allen bisher publizierten Statistiken wurde 1968 eine generelle Rezidivbelastung für die Resektion von 36 % errechnet. Gegen eine solche Sammelstatistik sind jedoch Bedenken angebracht (14).

Tab. 15: Rezidivquote in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit
(modifiziert nach Berning 8)

Rezidiv- quote nach	bei van PATTER	bei COOKE	bei LENNARD- JONES (kumulativ)	in unserer Untersuchung (kumulativ)
2 Jahren	37 %	45 %	6 %	22 %
5 Jahren	50 %	68 %	23 %	40 %
10 Jahren	68 %	78 %	51 %	57 %
15 Jahren	80 %			

Tab. 16: Rezidivquoten aus der Literatur (modifiziert nach
LENNARD-JONES, 19)

Autor	Jahr	Nachbe- obach- tungs- zeit in Jahren	Rezi- div- rate in %	Rezidivdefinition
van PATTER et al.	1954	2	62	jegliches Wiederauftreten des Krankheitsprozesses
ATWELL et al.	1965	0- 20	55	symptomatisch + röntg. Nachweis
BROWN und DAFFNER	1958		54	symptomatisch
unsere Unter- suchung	1972	20	49	symptomatisch + röntg. und/oder chir. Nachweis
STAHLGREN et al.	1961	5	49	
JACKSON	1957	2- 26	40	erneute Klinikeinweisung
COLCOCK und VANSANT	1960	25	37	symptomatisch + röntg. Nachweis
WIDMAYER und HEINKEL	1969	3	37	symptomatisch
DE DOMBAL et al.	1971	20	34	symptomatisch + röntg. und/oder chir. Nachweis
POLLOCK	1958	5	33	symptomatisch
LENNARD-JONES	1967	1- 10	28	symptomatisch + röntg. und/oder chir. Nachweis
CROHN und YARNIS	1958	1- 25	27	
GUMP u. LEPORE	1960	2	23	symptomatisch + objekt. Nachweis

Auf den folgenden Seiten wollen wir nun den Einfluß verschiedener Faktoren auf die Rezidiventstehung prüfen.

Einfluß der Länge der Vorgeschichte: Wir haben unsere Patienten mit einer ersten Resektion in zwei annähernd gleichgroße Gruppen geteilt: in eine Gruppe, bei der die Zeit vom Beginn der Crohn'schen Erkrankung bis zur 1. Resektion maximal 2 Jahre betrug, und in eine Gruppe mit einem präoperativen Zeitraum von mehr als 2 Jahren. Dabei hatten 11 Patienten eine Vorgeschichte von mehr als 10 Jahren, 3 Patienten von mehr als 15 Jahren, und bei einem Patienten belief sich die präoperative Symptomatik sogar auf über 20 Jahre. Die kumulative Häufigkeit für Erstrezidive bei der Gruppe mit maximal zweijähriger Vorgeschichte betrug am Ende des 5. Jahres nach Erstresektion 43,6 %, bei der Gruppe mit längerer Vorgeschichte 37,4 % (Tab. 17a, b). Die Differenz zwischen beiden Werten ist zwar gering, aber sie legt den Schluß nahe, daß nach einem kurzen präoperativen Verlauf häufiger mit Erstrezidiven zu rechnen ist als nach einem längeren. Zum selben Ergebnis gelangt SCHOFIELD, der bei kurzer Vorgeschichte eine erhöhte postoperative Rezidivhäufigkeit und einen bösartigeren Krankheitsverlauf beobachtete (79). Auch bei LENNARD-JONES unterschieden sich die kumulativen Rezidivwahrscheinlichkeiten: bei einer bis zu 2 Jahre bestehenden Symptomatik sah er am Ende des 5. postoperativen Jahres in 24 %, bei längerer Vorgeschichte in 21 % der Fälle ein Rezidiv (64). Eine Anzahl anderer Autoren wie STAHLGREN, ATWELL und BANKS konnten dagegen keinen Einfluß der Länge des präoperativen Verlaufs auf die Rezidivquote feststellen (83, 4, 6). In der Untersuchung von van PATTERN wiederum liegt die Rückfallhäufigkeit am niedrigsten, wenn die Erkrankung nur 6 - 24 Monate vor der Erstresektion bestanden hat (73). DE DOMBAL kommt schließlich zu folgendem Ergebnis: Bei einer durchschnittlichen Rückfallhäufigkeit seines gesamten Krankengutes von 34 %, lagen die Rezidivquoten zweier Gruppen deutlich über diesem Durchschnitt. Und zwar beobachtete

er in der Gruppe mit 0 - 12 Monaten Vorgeschichte eine Rückfallhäufigkeit von 47 %, und bei der Gruppe mit einer Vorgeschichte von 5 - 10 Jahren eine Häufigkeit von 42 % (26).

Tab. 17: kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder histologisch nachgewiesenen Rezidivs, wenn die Erkrankung

a) ≤ 2 Jahre vor der Erstresektion bestand

Beobach- ach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	während des Jah- res der Nachunter- suchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko eines eines Krank- heitsrück- falls aus- gesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumula- tive Wahr- schein- lichkeit eines Re- zidivs in %
1	36	7	32,5	7	21,5
2	22	3	20,5	1	25,4
3	18	0	18,0	2	33,7
4	16	3	14,5	1	38,2
5	12	1	11,5	1	43,6

b) > 2 Jahre vor der Erstresektion bestand

1	39	11	33,5	5	14,9
2	23	2	22,0	1	18,8
3	20	2	19,0	2	27,3
4	16	3	14,5	2	37,4
5	11	2	10,0	0	37,4

Einfluß des Alters: Um festzustellen, ob die postoperative Rezidivhäufigkeit vom Alter des Patienten abhängig ist, haben wir unser Patientengut in zwei verschiedene Altersgruppen eingeteilt: in eine Gruppe mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstresektion jünger als 31 Jahre alt waren, und in eine mit solchen, die damals 31 Jahre oder älter gewesen waren. Dabei zeigte sich, daß die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit bei der erstgenannten Gruppe mit 43,3 % innerhalb von 5 Jahren höher lag als bei den über 31jährigen mit 37,6 % im selben Zeitraum (Tabelle 18 a), b)). Dieses Ergebnis überrascht nicht, da wir schon bei der Gegenüberstellung von Attacken- und Remissionsjahren einen wesentlich heftigeren Verlauf der Erkrankung bei jüngeren Patienten festgestellt haben, allerdings mit der Einschränkung, daß nach dem 60. Lebensjahr erneut eine Verlaufsverschlechterung auftrat (siehe Seite 20).

LENNARD-JONES berechnete ebenfalls die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit für zwei Altersgruppen - für Patienten unter und über 35 Jahre - und beobachtete für beide Gruppen dieselbe Rückfallquote von 23 % (64). Bis auf einige Autoren, deren Statistiken nur geringe Fallzahlen aufweisen (74, STARR in 68), sind die meisten Autoren der Ansicht, daß der Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen einen wesentlich schwerwiegenderen Verlauf nimmt als bei älteren Personen (60, 49, 26, 58). Nach einem Bericht von VAN HEERDEN et al. über 55 in der Mayo-Klinik behandelte jugendliche Patienten, alle nicht älter als 16 Jahre, waren im Laufe von 14 Beobachtungsjahren bei 29 Kindern insgesamt 47 chirurgische Eingriffe erforderlich. Sowohl die operative wie auch die konservative Therapie erbrachten sehr unerfreuliche Ergebnisse (47). Ähnlich negative Erfahrungen mußten ATWELL et al. bei ihren Kindern machen. Bei 12 von 13 Patienten unter 15 Jahren kam es postoperativ zu einem Rezidiv (4).

Im fortgeschrittenen Alter verläuft die Erkrankung nach der Meinung einer großen Anzahl von Autoren generell gutartiger (VAN PATTER zit. in 82, 83, 49, 26, 58). Auf Grund unserer Ergebnisse teilen wir jedoch

die Ansicht von GUMP und LEPORE, daß die Crohnsche Erkrankung bei älteren Patienten nicht benigner verläuft. Sie beobachteten 17 Personen im Alter über 50 Jahre, bei denen es in 40 % innerhalb von 6 Jahren zu Rückfällen kam. Die Rezidive hatten zumeist ernsten Charakter und zwei Patienten starben schließlich an den Folgen des Rezidivs (45).

Tab. 18: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs bei Patienten, die

a) zum Zeitpunkt der Erstresektion jünger als 31 Jahre waren

Beobach- tungs- jahr	kein Rezi- div zu Beginn des Jahres	während des Jahres der Nachunter- suchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko eines Krankheits- rückfalls ausgesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumulative Wahrschein- lichkeit eines Rezi- divs in %
1	39	11	33,5	5	14,9
2	23	3	21,5	0	14,9
3	20	1	19,5	2	23,7
4	17	2	16,0	3	38,0
5	12	1	11,5	1	43,4

b) zum Zeitpunkt der Erstresektion 31 Jahre oder älter waren

1	36	7	32,5	6	18,4
2	23	2	22,0	3	29,4
3	18	1	17,5	2	37,6
4	15	4	13,0	0	37,6
5	11	2	10,0	0	37,6

Einfluß des Geschlechts: Wir haben die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit für Frauen und Männer getrennt berechnet. Bei den 33 Frauen betrug die Rezidivhäufigkeit am Ende des 1. postoperativen Jahres 23,7 % und am Ende des 5. 34,6 %. Dieselben Werte lagen bei den Männern bei 13,7 % und 44,7 %. Somit traten bei unseren männlichen Patienten innerhalb von 5 Jahren bedeutend häufiger Rezidive auf als bei unseren weiblichen (Tabelle 19 a), b)).

LENNARD-JONES erhielt nach demselben Verfahren eine Rezidivhäufigkeit binnen 5 Jahren von 26 % bei Frauen und 21 % bei Männern (64). Die Diskrepanz der Rezidivquote war bei POLLOCK mit 33 % für die Frauen zu 19 % für die Männer noch deutlicher (74), und COLCOCK stellte fest, daß sich mehr Frauen als Männer einer 2. und 3. Resektion unterziehen müssen, was einer erhöhten Rezidivhäufigkeit nahezu gleichkommt (17). Keine Abhängigkeit der Rezidivquote vom Geschlecht wurde von CROHN (zit. in 43) und STAHLGREN (83) angegeben, während ATWELL ebenso wie wir ein Überwiegen der Rückfälle beim männlichen Geschlecht beobachtete (4). Er berichtet von Rezidiven bei 68 % der Männer und bei nur 57 % der Frauen. Auch VAN PATTER sah bei Männern mit 65 % gegenüber 63 % bei Frauen häufiger Rückfälle (73). Bei der Berechnung der Geschlechtsabhängigkeit der Mortalität kam ACHESON zu dem überraschenden Ergebnis, daß bei amerikanischen Männern, die an Morbus Crohn leiden, die Mortalität in allen Altersstufen höher liegt als bei erkrankten Amerikanerinnen. Der Grund dafür liegt entweder an einem häufigeren Vorkommen oder an einem bösartigen Verlauf der Enteritis regionalis bei amerikanischen Männern (1).

Tab. 19: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs nach Erstresektion bei

a) Frauen

Beobachtungs-jahr	kein Rezidiv zu Beginn des Jahres	während des Jahres der Nachuntersuchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko eines Krankheitsrückfalls ausgesetzt	Zahl der Rezidive im Beobachtungsjahr	kumulative Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in %
1	33	7	29,5	7	23,7
2	19	3	17,5	1	28,1
3	15	1	14,5	0	28,1
4	14	2	13,0	0	28,1
5	12	2	11,0	1	34,6

b) bei Männern

1	42	11	36,5	5	13,7
2	26	2	25,0	1	17,2
3	23	1	22,5	4	31,9
4	18	4	16,0	3	44,7
5	11	1	10,5	0	44,7

Einfluß anderer Faktoren: Schon auf Seite 20 haben wir die Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs vom Sitz der entzündlichen Erkrankung im Verdauungstrakt untersucht mit Hilfe der Einteilung in Attacken- und Remissionsjahre. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die Crohnsche Erkrankung um so bösartiger verläuft, je weiter sie analwärts lokalisiert

ist. Diese Aussage kann jedoch nicht als statistisch signifikant gelten, da lediglich 8 Patienten einen Befall des Colons aufwiesen. Aus diesem Grund verzichteten wir auch auf die kumulative Wahrscheinlichkeitsberechnung der Rezidivquoten bei verschiedener Lokalisation der Erkrankung, da sie noch mehr unter diesem Mangel leiden würde. Wir führen deshalb lediglich einige Angaben aus der Literatur an, bei denen allerdings zu berücksichtigen ist, daß die meisten Autoren ihre Aussagen auf den primären Sitz der Erkrankung oder auf den Operationsbefund stützten, während wir sämtliche uns zur Verfügung stehende Unterlagen verwendeten (siehe Seite 31). Diese unterschiedlichen Bezugspunkte wie auch regionale Unterschiede in der Lokalisation der Erkrankung erklären zum Teil das bunte Bild der Untersuchungsergebnisse.

So fand VAN PATTER (zit. bei 68) ebenso wie FROMM (40) keinerlei Beziehung zwischen der Lokalisation des Morbus Crohn und dem Verlauf der Erkrankung. SCHOFIELD (79) und KORELITZ (55) stellten fest, daß der isolierte Befall des Colons die beste Prognose hat, während REIFFERSCHEID (76) am häufigsten Rezidive beobachtete, wenn der Dickdarm primär in den Krankheitsprozeß mit einbezogen war. WINKELMANN wiederum errechnete die höchste Rückfallquote für Ileocolitis mit ausgedehntem Colombefall (97), und MARSHACK, KRAUSE und BRILL kamen zu der Auffassung, daß eine kombinierte granulomatöse Erkrankung von Dünn- und Dickdarm zu schwererem Verlauf neige als die isolierte Ileitis bzw. Colitis (66, 58, 12). Bei ATWELL betrug die Rezidivquote für überwiegenden Dünndarmbefall 58 %, für überwiegenden Dickdarmbefall 46 % und für isolierten Dickdarmbefall 57 % (4). Um diese widersprüchlichen Angaben zu klären, führte CROHN bei 261 Patienten Nachuntersuchungen durch. Dabei zeigte sich, daß die Prognose der granulomatösen Colitis günstiger als die der Ileitis ist, und daß der diffuse Typ der Ileocolitis Crohn mit Befall des gesamten Colons bis zum Rektosigmoid die bösartigste Verlaufsform darstellt (22). Prognostisch entscheidend ist also

zum einen die Lokalisation der Erkrankung, zum anderen aber die Art des Befalls.

Eine Anzahl weiterer Autoren untersuchte den Einfluß der Länge des ursprünglich befallenen Darmabschnittes auf die Rückfallquote. ATWELL sah in 38 % der Fälle ein Rezidiv, wenn weniger als 7,5 cm erkrankt waren, in 60 % Rezidive, wenn zwischen 7,5 cm und 30,5 cm, und in 67 % Rezidive, wenn mehr als 30,5 cm Darm entzündlich verändert waren (4). Ähnliche Beobachtungen machten SCHOFIELD, VAN PATTER und GUMP (79, 73, 44). Sie berichten alle über ein erhöhtes Rezidivrisiko bei großer Ausbreitung der Erkrankung. Bei GUMP erwies sich die Länge des erkrankten Darmes sogar als statistisch signifikant, ein Rezidiv vorherzusagen.

In engem Zusammenhang mit der Stelle des Befalls und der Länge des erkrankten Darmes stehen Art und Ausmaß des chirurgischen Eingriffs. DE DOMBAL fand nach Dünndarmresektionen eine nahezu doppelt so hohe Rezidivrate wie nach Colonresektion (26). Die kleinste Rezidivrate sah er nach Proktokolektomien. Er unterstreicht die Ansicht vieler anderer Autoren, daß eine weniger radikale Resektion eher und häufiger zu einem Rezidiv führt als eine radikale.

Einen weiteren Faktor, der die Rückfallhäufigkeit beeinflusst, glaubt STAHLGREN in der Beteiligung des Mesenteriallymphsystems zu sehen. Patienten mit ausgedehntem Mesenteriallymphknotenbefall bekamen häufiger ein Rezidiv als jene mit geringer Lymphknotenbeteiligung (83). COLCOCK betrachtete dies als Bestätigung der Theorie, daß die Enteritis regionalis als Lymphangitis im Mesenterium des Dünndarms beginnt (17). Doch solange Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung unbekannt sind, muß die Frage nach der Bedeutung der Lymphknotenbeteiligung und einer Mitresektion des Mesenteriallymphgewebes unbeantwortet bleiben.

Zweitresektionen: Durchschnittlich 3,5 Jahre nach der ersten Resektion wurden bei 20 unserer Patienten Zweitresektionen durchgeführt, eine erst 23 Jahre nach Erstresektion, alle anderen innerhalb der ersten 10 postoperativen Jahre. In sämtlichen Fällen handelte es sich um ein schweres Rezidiv mit histologisch nachgewiesenen, Crohn-spezifischen Veränderungen des Intestinums. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Zweitresektion auf Grund eines Rückfalles betrug am Ende des 1. Jahres nach der Erstoperation 14,1 %, zu Ende des 5. Jahres 29,7 % und nach 10 postoperativen Jahren 51,9 % (Tabelle 20).

Tab. 20: Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Zweitresektion

Beobach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	während des Jahres der Nachunter- suchung verloren gegangen	während des Jahres dem Risiko ei- ner Zweit- resektion ausgesetzt	Zahl der Zweitre- sektionen im Beob- achtungs- jahr	kumulative Wahrschein- lichkeit einer Zweit- resektion in %
1	75	22	64,0	9	14,1
2	44	9	39,5	1	16,6
3	34	1	33,5	3	24,1
4	30	6	27,0	2	29,7
5	22	4	20,0	0	29,7
6	18	1	17,5	1	33,7
7	16	6	13,0	2	43,9
8	8	0	8,0	0	43,9
9	8	0	8,0	0	43,9
10	8	2	7,0	1	51,9

Bei 7 Patienten lag durch das Auftreten von Ileuszuständen eine absolute Indikation vor. Bei den restlichen 13 Personen ergaben Fisteln in 8 Fällen und Therapieresistenz in 5 Fällen eine relative Operationsindikation. Es

wurden 5 Ileumresektionen, 3 Ileocolektomien, 8 Ileumresektionen mit rechtsseitiger Hemicolektomie und 4 einfache Anastomosennachresektionen durchgeführt.

In 9 Fällen trat durchschnittlich 3,8 Jahre nach der Zweitresektion erneut ein röntgenologisch nachgewiesenes Rezidiv auf, das letzte im 9. postoperativen Jahr. Die kumulative Wahrscheinlichkeit eines zweiten Rezidivs betrug am Ende des 1. Jahres 11,8 %, am Ende des 5. Jahres 59,5 % und im 9. Jahr 100 %. Das heißt, daß alle Patienten, die sich einer 2. Resektion unterziehen mußten, einen Rückfall erlitten, wenn sie nur lange genug beobachtet wurden und nicht postoperativ verstorben sind. Bei 6 dieser Patienten wurde wegen des 2. Rezidivs eine Drittresektion erforderlich. In einem Fall zwangen chronische, subileusartige Zustände, in 3 weiteren Fällen Fistelsysteme zur Operation. Während der Operation - es wurden 5 Nachresektionen und eine Ileocolektomie durchgeführt - beobachtete man das Rezidiv in 5 Fällen proximal der Anastomose, einmal war es analwärts lokalisiert. Bei einem dieser Patienten wurde drei Jahre später eine 4. Resektion und weitere 6 Jahre danach eine 5. Resektion notwendig. Ileuszustände und eine Dünnarmfistel erbrachten die Indikation. Dieser Patient, der im Gefolge der letzten Operation verstarb, ist mit dem eingangs vorgestellten Fall von familiärer Häufung der Enteritis regionalis identisch.

Die Anzahl der notwendig werdenden Zweitresektionen ist bei uns außerordentlich groß. Hierbei spielt der schon erwähnte erhebliche Anteil an schweren Ileocolitiden sicherlich eine Rolle. Zum anderen muß ein exakter Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren einerseits an deren mangelhaften Angaben scheitern und andererseits daran, daß chirurgische Eingriffe, die in der Vorgeschichte in anderen Krankenhäusern durchgeführt wurden, häufig unberücksichtigt blieben. So befinden sich im Krankengut von COLCOCK 39 Patienten, bei denen schon vor der Aufnahme in die Laney-Klinik eine Darmresektion vorgenommen

worden war, so daß die Zahl der von ihm angegebenen Erstrezidive eine große Anzahl von Zweitrezidiven in sich einschließt (18). Diese unterschiedlichen Methoden müssen sich aber deutlich auf das Ergebnis auswirken. Zum Nachweis errechnete ZEITLER 1971 eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer Zweitresektion von 25,1 % innerhalb von 5 Jahren, wobei er die beim ersten stationären Aufenthalt in der chirurgischen Universitätsklinik durchgeführte Resektion als Erstresektion wertete und sämtliche schon vorher in auswärtigen Krankenhäusern vorgenommenen Resektionen unberücksichtigt ließ. Bei Einbeziehung aller Resektionen hatten sich 32 % Zweitresektionen ergeben (99). Die Diskrepanz zwischen den beiden Werten kommt sicherlich dadurch zustande, daß die Universitätsklinik Erlangen über bessere therapeutische Möglichkeiten verfügt als die zuweisenden Krankenhäuser.

BARBER untersuchte getrennt Fälle ohne vorausgegangene und solche mit vorausgegangener Operation. In der letzten Patientengruppe lagen die Quoten für operativ behandelte Rezidive niedriger als bei tatsächlicher Erstresektion, und zwar mit 18,1 % gegenüber 21 % beim ersten Rezidiv, mit 30 % gegenüber 31,6 % beim zweiten Rezidiv, und mit 22,2 % gegenüber 33,3 % beim dritten Rezidiv. Die Anzahl der Zweitresektionen bei vorhergegangener auswärtiger Erstresektion übertrifft mit 17,1 % den Wert von 16 % Zweitresektionen bei Primärresektion in der eigenen Klinik (7).

Unsere Ergebnisse - 29,7 % Zweitresektionen und 33 % Drittresektionen innerhalb von fünf Jahren - lassen vermuten, daß die Wahrscheinlichkeit einer neuerlichen Resektion mit wachsender Anzahl der vorausgegangenen Resektionen immer mehr zunimmt. Da aber nur 20 Zweitresektionen und 6 Drittresektionen durchgeführt wurden, ist dieser Schluß nur unter großem Vorbehalt möglich. Wie wir stützten LENNARD-JONES und FROMM ihre Ergebnisse auf nur geringe Fallzahlen. Sie stellten ebenfalls fest, daß das Risiko, nach einer zweiten Resektion sich einer weiteren größeren Operation unterziehen zu müssen, größer ist als nach der Erstresektion (zit. in 25, 40). In der Mayoklinik wurden nach Erstoperationen 63 %,

nach Zweitoperationen 81 % und nach Drittoperationen 89 % Rezidive beobachtet (zit. bei 8). POLLOCK kam sogar zu der Meinung, wenn die Erkrankung einmal rezidiert hat, kann sie mit großer Wahrscheinlichkeit nie wieder unter Kontrolle gebracht werden (74). Dieser entmutigenden Auffassung widersprechen jedoch eine ganze Reihe namhafter Autoren und deren Ergebnisse (siehe Tabelle 21). DE DOMBAL konnte bei seinen 295 operierten Patienten keineswegs ein Ansteigen des Operationsrisikos mit der Anzahl der vorangegangenen Operationen feststellen (27). Außerdem betonte er genau wie CROHN (zit. in 14) den

Tab. 21: Literaturangaben über die Notwendigkeit mehrerer Operationen

Autor	Beobachtungszeitraum in Jahren	Notwendigkeit einer		
		2. OP in %	3. OP in %	4. OP in %
BARBER et al. 1963	5 10	19,1 26,5	30,6 31,8	26,6 28,6
COLCOCK et al. 1960	25	20,6	20,0	9,1
SCHOFIELD, 1965	5 7	19,1 23,0		
GUMP et al., 1960	2	25,9		
ATWELL et al. 1965	20	25,6		
STAHLGREN et al. 1961	12	37,0	6,2	
DE DOMBAL et al. 1971	29	34,2	20,5	31,2
LENNARD-JONES et al. 1967 (kumulativ)	5 10	16,0 26,0	57,0	
Unsere Untersuchung (kumulativ)	5 10	29,7 51,9	33,0	

allgemein milden Verlauf eines postoperativen Rezidivs. Bei der Nachuntersuchung gaben fast 70 % seiner Patienten mit erwiesenem Rezidiv an, bei guter oder sehr guter Gesundheit zu sein (26).

Im allgemeinen ist die Prognose sehr ungünstig für Patienten, bei denen sich innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv entwickelt. In unserem Krankengut waren es neun von zwanzig Patienten. Bei SCHOFIELD verstarben 50 % dieser Gruppe (79, 80). Bleibt der Operierte aber in den vier ersten postoperativen Jahren rezidivfrei, so sind trotz mancher Beispiele von Rückfällen noch nach 15-20 Jahren die Heilungschancen gut (JACKSON zit. bei 60).

Mortalität / Letalität: Im Laufe der Beobachtungszeit verstarben 25 Crohn-Patienten, davon 12 in den ersten fünf und 19 in den ersten zehn Krankheitsjahren. Der Tod wurde in 19 Fällen durch Komplikationen des Grundleidens, in 6 Fällen durch andere oder unbekannte Ursachen herbeigeführt. Kurz nach einer Operation starben 14 Patienten, das sind 56 % aller Todesfälle. Bei 10 dieser Patienten fand sich als Todesursache eine Peritonitis, meist infolge einer Nahtinsuffizienz, Perforation oder Blutung. Die gesamte Operationsletalität betrug in unserem Krankengut 6,9 %. In der Weltliteratur liegen die diesbezüglichen Angaben zwischen 1,2 % (COLCOCK) und 9,5 % (CROHN) (23, 17, 6, 94, 58). DE DOMBAL identifizierte zwei Gruppen, die ein besonders großes Risiko einer postoperativen Letalität in sich tragen: einmal Personen über 50 Jahre und zum zweiten solche, die sich mehr als einer Operation unterziehen mußten (25). Um weitere Daten über Verlauf und Prognose der Enteritis regionalis zu gewinnen, haben wir die kumulative Mortalität für unsere Crohn-Patienten berechnet (Tabelle 22). Sie lag am Ende des ersten Krankheitsjahres bei 2,63 %, nach fünf Jahren bei 12,16 % und nach zehn Jahren bei 19,78 %. Ein wissenschaftlich fundierter Vergleich mit der 10-Jahres-Sterblichkeit einer gleichartig zusammengesetzten Normalpopulation ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Aber die Tatsache, daß nahezu 20 % unserer Crohn-Patienten innerhalb von zehn Jahren verstorben sind, legt die Vermutung nahe, daß die

Tab. 22: Kumulative Mortalität von Morbus-Crohn-Kranken

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	115	2	114,0	3	0,0263	973,68	26,32	2,63
2	110	7	106,5	4	0,0375	937,10	62,90	6,29
3	99	12	93,0	0	0,0	937,10	62,90	6,29
4	87	4	85,0	1	0,0118	926,00	74,00	7,40
5	82	8	78,0	4	0,0513	878,40	121,60	12,16
6	70	11	64,5	3	0,0465	837,60	172,40	17,24
7	56	4	54,0	0	0,0	837,60	172,40	17,24
8	52	9	47,5	2	0,0421	802,20	197,80	19,78
9	41	3	39,5	0	0,0	802,20	197,80	19,78
10	38	5	35,5	0	0,0	802,20	197,80	19,78

- I Beobachtungsjahr
- II Lebende zu Beginn des Jahres
- III Während des Jahres der Nachuntersuchung verloren gegangen
- IV Während des Jahres dem Risiko des Todes ausgesetzt
- V Zahl der im Beobachtungsjahr Verstorbenen
- VI Wahrscheinlichkeit im Beobachtungsjahr zu sterben
- VII Überlebende von 1000 nach n Beobachtungsjahren
- VIII Verstorbene von 1000 nach n Beobachtungsjahren
- IX Kumulative Mortalität von Morbus-Crohn-Patienten in %

Mortalität bei der Enteritis regionalis um ein Vielfaches höher ist als die der Normalbevölkerung.

LENNARD-JONES berechnete die kumulative Mortalität für operierte Patienten. Nach einem Jahr beobachtete er 2,9 % Todesfälle, nach fünf Jahren 7,1 % und nach 10 Jahren 11,9 % (64). Die nichtkumulative Gesamtmortalität unseres Patientengutes betrug 21,8 % bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 8,5 Jahren. In der Untersuchung von PRIOR

lag die Gesamtsterblichkeit mit 18,0 % bei einer mittleren Beobachtungszeit von 13,8 Jahren ähnlich hoch (75). Nach der Meinung von Prior belief sich die Mortalität bei Crohn-Patienten auf mehr als das Doppelte der Mortalität einer gleichartig zusammengesetzten Allgemeinbevölkerung. DE DOMBAL gibt für eine Nachuntersuchungszeit von 30 Jahren eine Mortalitätsrate von 13,2 % an (27), BANKS von 9,5 % (6). So steht CROHN allein da mit seiner 1967 geäußerten Überzeugung, daß die Mortalität der Enteritis regionalis praktisch gleich Null sei (22).

Komplikationen: Da es sich bei der Enteritis regionalis um eine chronische Erkrankung handelt, ist ihr Verlauf und ihre Prognose wesentlich durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt.

Lokale Komplikationen: Schon im Frühstadium des Morbus Crohn kann sich infolge einer Wandverdickung durch Ödem und zelluläre Infiltration ein Ileus oder Subileus ausbilden. Zumeist manifestieren sich diese Komplikationen jedoch erst im fortgeschrittenen, chronisch gewordenen Stadium, bedingt durch narbige Schrumpfung befallener Abschnitte oder durch toxische Darmparalyse.

Ein Ileus wurde von uns bei 27 Patienten, ein Subileus bei 23 Patienten beobachtet, insgesamt bei 43,5 % aller Crohn-Kranken. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das erste Auftreten von Ileus oder subileusartigen Zuständen betrug nach dem ersten Beobachtungsjahr 16,7 %, nach dem 5. Jahr 32,5 % und innerhalb von 10 Beobachtungsjahren 52,6 %.

Eine weitere typische Komplikation der Enteritis regionalis stellt das Auftreten von Fisteln dar. Sie nehmen ihren Ausgang zumeist von intramuralen Darmabszessen, die in anliegende Darmschlingen und Hohlorgane, in das umgebende Gewebe oder durch die Bauchdecke hindurch perforieren. CROHN beobachtete eine Fistelhäufigkeit von 42 % (zit. bei 8), und VAN PATTER von 64 % (73). Bei unseren Patienten sahen wir äußere, innere oder anale Fisteln in 54,0 %. Sie entstehen spontan oder nach

operativen Eingriffen, zumeist nach Appendektomien und Probela-
paratomien. In 38,8 % entwickelte sich postoperativ aus einem Abszeß in der
Bauchdecke eine entero-cutane Fistel im Narbenbereich. Bei 13,3 % der
operierten Patienten blieb es bei einem Bauchdeckenabszeß, der sich wie-
der zurückbildete. Innere Fisteln zeigten sich bei 20 % unserer Patienten.
Die Fistelgänge begannen zumeist im Ileum oder an der Anastomose und
führten zu benachbarten Darmschlingen oder ins Retroperitoneum. In
zwei Fällen gingen die Fisteln vom Duodenum aus. Eine davon war in den
Magen perforiert, die andere endete blind in der Bauchhöhle. In die Bauch-
höhle mündeten auch je eine Fistelbildung von der Blase, der Vagina und
dem Ureter. Eine Ureterfistel lief nach außen, und eine Rektumfistel
stand mit der Vagina in Verbindung. In einem Fall gelang der Nachweis
einer Cöcumfistel zum rechten Ovar und eines ausgedehnten Fistelsystems
im Beckenboden bis hin zum Sigma.

Anale Läsionen waren bei 27,8 % unserer Patienten nachzuweisen. In
22,6 % lagen Analfisteln, in 10,4 % Analfissuren und in 14,8 % periprokti-
tische Abszesse vor. Nach WILLIAMS sind zwei Faktoren für die Häufig-
keit von Analläsionen verantwortlich: erstens nimmt sie mit einer distalen
Ausbreitung der Erkrankung zu, und zweitens hängt sie stark ab von Zahl
und Genauigkeit der rektalen Untersuchungen. Er beobachtete bei seinen
262 Patienten in 82 % Analläsionen. Dieser sehr hohe Prozentsatz ist in
der Literatur jedoch nichts Außergewöhnliches (siehe in 94). Analfisteln
gehen den gastrointestinalen Beschwerden oft jahrelang voraus. Bei 24 %
der Patienten von WILLIAMS zeigten sich die ersten Symptome der Ente-
ritis regionalis erst nach durchschnittlich vierjährigem Bestehen von
Analfisteln (94). Bei zwei unserer Patienten traten Analfisteln circa ein
Jahr vor den eigentlichen Beschwerden auf, und eine weitere Patientin
litt vier Jahre lang an multiplen Analfisteln, ehe Diarrhöen und Bauch-
schmerzen dazukamen. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das erste
Auftreten von anorektalen Fisteln betrug am Ende des 1. Krankheitsjah-
res 7,1 %, am Ende des 5. 17,0 % und nach zehnjähriger Beobachtungs-

dauer 32,3 %.

Bei 25 % unserer Patienten kam es im Verlauf der Erkrankung zu einer Peritonitis. Auffallend hoch ist die Zahl der Darmperforationen mit 10 %. Sie traten in sieben Fällen postoperativ und in Anastomosennähe auf; in drei Fällen beobachteten wir eine freie Spontanperforation des Ileums, eine Komplikation des Morbus Crohn, die nach Angaben in der Literatur sehr selten ist. Noch 1957 erklärte CROHN: "Eine freie Perforation gibt es nicht, er habe sie wenigstens noch nie gesehen" (zit. bei 91). Inzwischen wurden von KYLE et al. die bis 1968 veröffentlichten 91 Fälle von Spontanperforationen zusammengetragen, und sie konnten aus dem eigenen Krankengut noch vier weitere hinzufügen (62).

Karzinome gelten als weitere seltene Komplikation des Morbus Crohn. Unter unseren Kranken fanden wir keinen Fall von maligner Entartung befallener Darmregionen. Bis 1970 wurden in der Literatur 19 Fälle

Tab. 23: Lokale Komplikationen

Komplikationen	Patientenzahl	%
Ileuszustände	50	43,5
Peritonitis	26	22,6
Fisteln und Abszesse	73	63,5
Bauchdeckenfisteln	43	38,8
Analfisteln und -fissuren	32	27,8
Innere Fisteln	23	20,0
Fadenfisteln	10	8,7
Perianalabszesse	17	14,8
Bauchdeckenabszesse	13	11,3
Intraabdomin. Abszesse	10	8,7
Darmperforationen	10	8,7
spontan	3	2,6
postoperativ	7	6,2
Darmblutung	2	1,7
toxisches Megacolon	1	0,9

von Dünndarmkarzinomen bei Enteritis regionalis bekannt (35). Die maligne Entartung des Colons, wie sie häufig bei Colitis ulcerosa zu beobachten ist, scheint bei Morbus Crohn äußerst selten zu sein. Von manchen Autoren wird sogar das Fehlen von Colonkarzinomen als ein wesentliches Merkmal der granulomatösen Colitis Crohn bezeichnet (35). Trotzdem beobachtete Jones bei zwei von 189 Crohn-Patienten eine maligne Entartung des Colons (53).

Zweimal trat bei unseren Patienten eine profuse Darmblutung und einmal ein toxisches Megakolon auf. Beides sind wohlbekannte Erscheinungsbilder der Colitis ulcerosa. Für die Enteritis regionalis wurden sie nur selten beschrieben (51, 46).

Systemische Komplikationen: Besonders bei schwerem Dünndarmbefall sowie nach ausgedehnter Resektion manifestierte sich bei vielen Crohn-Patienten ein mehr oder weniger starkes Malabsorptionssyndrom. In erster Linie wirken sich eine fehlende oder verminderte Resorptionsfähigkeit für Vitamin B₁₂, Gallensäuren und langkettige Fettsäuren nachteilig auf den schon angegriffenen Gesundheitszustand der Patienten aus. In unserem Krankengut sahen wir in 47,5 % der Fälle ein Malabsorptionssyndrom, bei 23,5 % ergab die Vitamin B₁₂-Resorptionsprüfung nach Schilling einen pathologischen Wert. Ein Vitamin B₁₂-Mangel aber führt nach sechs bis acht Jahren, wenn das Depot in der Leber aufgebraucht ist, zur Perniziösen Anämie. Normo-, hyper- und hypochrome Anämien fanden wir in 64,4 % unserer Kranken, bei einer Patientin trat die Anämie im Rahmen einer Panzytopenie auf. Die Anämien werden verursacht durch den schon erwähnten Vitamin B₁₂-Mangel, durch chronische Entzündung oder durch einen Eisenmangel auf Grund intestinalen Blutverlustes. Am Ende des ersten Beobachtungsjahres betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Anämie 22,1 %, am Ende des fünften Jahres 47,1 %, und im Laufe von zehn Jahren stieg sie auf 67,0 %. Bei einem Teil unserer Patienten war außerdem die enterale Eiweißexudation

stark erhöht, so daß sich im Serum ein beträchtlicher Albuminmangel zeigte. Die Serum-Globulin-Elektrophorese war häufig im Sinne einer chronischen Entzündung verändert.

Nephropatien sahen wir bei 24,4 % unserer Patienten. Davon hatten 12,2 % eine Nephrolithiasis, 4,3 % eine Nephrose infolge Harnstau, Cholämie oder Amyloidanhäufung und 6,1 % eine Pyelonephritis. In einem Fall beobachteten wir eine Durchwanderungsnephritis, und bei 9,6 % unserer Patienten trat eine Cystitis auf. VANTRAPPEN sah Blasenentzündungen in 9 % und Nierensteine in 7 % seiner Fälle (88). Wie viele Autoren vor ihnen (in 80) kamen auch GELZAYD et al. zu dem Schluß, daß Nierensteine bei Patienten mit Darmresektionen häufiger vorkommen als bei nichtoperierten Crohn-Patienten. Sie fanden eine Nephrolithiasis in 18 % der Resezierten und nur in 10,1 % der konservativ behandelten Kranken (in 11). In unserem Krankengut waren bei 7 von 14 Patienten mit Nierensteinen vorher Resektionen durchgeführt worden. Zwar ist die eigentliche Ursache der Konkrementbildung noch unbekannt, aber nach BREUER et al. scheint die erhöhte Ausscheidung und größere Konzentration von Calcium und Harnsäure, wie sie bei entzündlichen Darmerkrankungen und besonders nach Resektionen häufig vorkommen, dafür verantwortlich zu sein (11). Außerdem muß an die Möglichkeit einer Nierenschädigung oder Intensivierung eines Nierenleidens durch Medikamente wie Cortison (40), Azathioprin und andere gedacht werden. So verstarb eine unserer Patientinnen an einer Urämie und Panzytopenie. Beide Komplikationen wurden möglicherweise durch jahrelange immunsuppressive Behandlung mit Azathioprin hervorgerufen.

Eine Cholelithiasis trat bei 10 Patienten, also 8,7 % auf. COHEN et al. untersuchten 41 Crohn-Patienten und fanden in 34 % Gallensteine. Sie führten das vermehrte Vorkommen von Gallensteinen auf die Lokalisation der granulomatösen Erkrankung im terminalen Ileum zurück, was eine Gallensäureresorptionsstörung und eine Verschiebung des Gallensäure-Cholesterin

Gleichgewichts zur Folge hat (16). Bei 16 Patienten (13,9 %) konnte eine Leberepithelverfettung nachgewiesen werden. In 5 Fällen kam es postoperativ zu einer Hepatitis, die wohl auf die Gabe von Blutkonserven zurückzuführen ist. In 2 Fällen trat ein Drogenikterus auf. Ein Patient verstarb im Coma hepaticum, wobei histologisch eine akute Leberdystrophie nachgewiesen werden konnte. Bei 4 Kranken zeigten sich Pankreasaffektionen.

Gastroduodenale Funktionsstörungen traten bei 37,4 % unserer Patienten auf. Dabei handelte es sich in 16,5 % um eine Gastritis, in 4,4 % um ein Magenulcus, in 8,7 % um ein Duodenalulcus und in 20,9 % der Fälle um temporäre Sub-, Hyper- und Anacidität des Magensaftes.

Weiterhin beobachteten wir Herzerkrankungen bei 23,5 % und Thrombosen bzw. Embolien in 4,5 %.

Spondylitische Veränderungen der Wirbelsäule lagen bei 8,7 % und rheumatoide Gelenksbeschwerden bei 30,4 % unserer Patienten vor. Betroffen waren nach Angaben der Kranken vor allem die großen Gelenke. In unserer Untersuchung war es leider nicht möglich, Arthritiden von degenerativen Gelenksveränderungen zu trennen. Zwar ist man sich über den pathogenetischen Zusammenhang von Morbus Crohn und Arthritis noch nicht im Klaren, aber eine gehäufte Koinzidenz steht außer Zweifel (90). STELZNER machte die Beobachtung, daß schon wenige Stunden nach Resektion des erkrankten Darmes die arthritischen Beschwerden abgeklungen sein können (84).

Über Hauterkrankungen klagten 36,5 % unserer Patienten. Sieben litten an Alopezie, 6 an Ekzemen, 6 an Akne und 3 an Erythema nodosum. Bei 12,2 % der Patienten traten Augenerkrankungen zumeist entzündlicher Natur auf.

Ob die Enteritis regionalis eine Wachstumsstörung bei Kindern hervorrufen kann, wurde von WINKELMANN untersucht. Bei zwei seiner acht im Wachstum zurückgebliebenen jugendlichen Patienten kam es nach der Resektion zu einer Normalisierung (92). In unserem Krankengut sahen

wir einen jetzt 16jährigen Jungen, der deutlich im Wachstum zurückgeblieben war.

Tab. 24: Systemische Komplikationen

Komplikationen	Patientenzahl	%
Anämien	74	64,4
Malabsorbtion	55	47,5
Gastroduodenale Störungen	43	37,4
Hauterkrankungen	42	36,5
Arthropathien	35	30,4
Nephropathien	28	24,4
Hepatopathien	23	20,0
Augenerkrankungen	14	12,2
Cholelithiasis	10	8,7
Spondylitische Veränderungen	10	8,7
Thrombosen	5	4,4
Pankreasaffektionen	4	3,5
Wachstumsstörung	1	0,9

Der Verlauf der Enteritis regionalis während und nach der Schwangerschaft wurde uns von fünf Frauen geschildert: Bei zwei Patientinnen begann die Erkrankung kurz nach einer Entbindung. Bei einer Frau fiel der erste Schub in die ersten sieben Monate der 2. Schwangerschaft. Im 8. und 9. Monat war sie beschwerdefrei. Eine Frau hatte während ihrer beiden Schwangerschaften keinerlei Beschwerden. Dagegen berichtete eine Patientin über eine wesentliche Verschlimmerung des Krankheitsprozesses während der Gravidität. Es kam zu einer Frühgeburt, und das Kind starb kurz darauf.

CROHN beobachtete in 84 Schwangerschaften einen ungünstigen Einfluß auf die Erkrankung, wenn zur Zeit der Konzeption die Ileitis aktiv war. Beim Auftreten von Neuerkrankungen während der Schwangerschaft kam

es stets zu Frühgeburten (zit. bei 8). SCHOFIELD dagegen machte die Erfahrung, daß ein Morbus Crohn der Mutter ein erhöhtes Risiko für den Fetus bedeutet: 12 von 34 Schwangerschaften endeten mit einer Fehlgeburt (81). Zu wesentlich erfreulicheren Ergebnissen kamen FIELDING und DE DOMBAL et al. In zwei umfassenden Analysen stellte sich heraus, daß sich eine Schwangerschaft keinesfalls nachteilig auf Mutter oder Kind auswirkt. Die meisten Schwangerschaften ihrer Patientinnen verliefen normal, und vielfach wurde sogar eine bedeutende Besserung der Beschwerden in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Nach der Geburt kam es jedoch häufig zu einer neuerlichen Exazerbation der Erkrankung. Die Besserung vor der Niederkunft und der Rückfall im Puerperium ist durch den ansteigenden Cortisonspiegel während der Schwangerschaft und dessen plötzlichem Abfall nach der Geburt zu erklären. Außerdem läßt diese Beobachtung den Schluß zu, daß eine Corticosteroidtherapie bei der Enteritis regionalis gerechtfertigt ist (38, 28).

Ätiologische Gesichtspunkte: Auf eine familiäre bzw. genetische Disposition des Morbus Crohn wurde schon früher eingegangen (siehe Seite 13).

Auf Grund der Tatsache, daß Ursprung und Genese dieser Erkrankung noch im Dunkeln liegen, werden in der Literatur vielerlei Möglichkeiten für die Ursache des Morbus Crohn diskutiert.

Eine allergische oder immunologische Ätiologie ist nicht einfach von der Hand zu weisen, zumal sich in unserem Krankengut 31,4 % (36 Patienten) als Allergiker bezeichnen. In 17 Fällen konnten Überempfindlichkeiten nachgewiesen werden gegenüber: Penizillin, Perabrodil, Novalgin, Aminomel, Azulfidine, Salicylate, Jod, Cortisonpräparate, Pflaster, Primeln und Erdbeeren. Eine Reihe von Patienten gaben an, Milch nicht zu vertragen. Fünf unserer Patienten litten an Heuschnupfen, zwei an Asthma bronchiale.

Bei jeder langandauernden Erkrankung treten in gewissem Maße psychische

Alterationen auf. Diese jedoch als Ursache der Enteritis regionalis anzusehen, dürfte unangebracht sein (30). Psychovegetative Störungen in Form einer vegetativen Dystonie oder psychischen Labilität traten bei 37 unserer Patienten auf (32, 3 %). Die weiteren psychiatrischen Befunde reichen von Psychasthenie, neurotisch depressiver Entwicklung über psychosomatisch bedingte Organneurose bis hin zur Psychose im Involutionalter. FELDMANN et al. führten bei 19 Patienten mit Ileitis regionalis eine psychiatrische Untersuchung durch. Ein Hinweis auf eine ätiologische Wirksamkeit von psychosomatischen Faktoren ergab sich dabei nicht (36). FORD et al. untersuchten 17 psychisch veränderte Crohn-Patienten und erkannten einen deutlichen Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Beginn bzw. Exazerbation der Erkrankung (39). Dasselbe berichtete uns ein großer Teil unserer Patienten. Sie gaben an, daß in Zeiten starker seelischer Belastung häufig ein neuerlicher Schub des Morbus Crohn erfolgte. FORD ist zusammen mit PARFITT, der bei einem Crohn-Patienten durch psychotherapeutische Behandlung Beschwerdefreiheit erreichte, der Meinung, daß vielen Patienten mit Enteritis regionalis durch Psychotherapie geholfen werden könne (39, 72). Einer unserer Patienten mit ausgedehntem, rezidivierenden Morbus Crohn unterzog sich einer langandauernden psychotherapeutischen Behandlung, ohne daß eine entscheidende Besserung bewirkt werden konnte. Von FORDs psychisch alterierten Crohn-Patienten zeigten 53 % außerdem eine allergische Disposition. Diese Tatsache wertete FORD als Hinweis auf eine komplexe Ätiologie der Enteritis regionalis (39).

Beiträge zur konservativen Therapie: Bis zum heutigen Tag sind für die Therapie des Morbus Crohn keine Medikamente mit kurativem Charakter bekannt. Man muß auf eine Reihe Medikamente zurückgreifen, von denen man sich eine Besserung des Krankheitsverlaufs bzw. Linderung

der Beschwerden erhofft, wie Azulfidine und Cortison. Ergänzt werden diese durch Antibiotikagaben, symptomatische Behandlung und roborierende oder substituierende Maßnahmen. Die Unzulänglichkeit der konservativen Therapie, die deutlich in der schon oben erwähnten außerordentlich hohen Operationsrate (s. S. 22) zum Ausdruck kommt, veranlaßte Wissenschaftler in aller Welt, nach neuen Mitteln und Wegen in der Behandlung der Enteritis regionalis zu suchen. So wurden zum Beispiel zwei neuentwickelte Medikamente aus anderen Anwendungsbereichen - ein Immunsuppressivum (Azathioprin) und eine vollsynthetische Nahrung (Vivonex) - zur Behandlung von Crohn-Patienten verwendet.

Mit beiden Therapeutika wurden auch in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen besonders schwer verlaufende chronische Fälle von Morbus Crohn behandelt. Unsere Ergebnisse wollen wir hier vorlegen:

Azathioprin: Azathioprin gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva. Es stellt ein heterologes Derivat des 6-Mercaptopurin dar und wurde vielfach dazu verwendet, die Abstoßung eines transplantierten Organs zu verhindern. Obwohl Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn noch ungewiß sind, schiebt sich doch langsam die Auffassung in den Vordergrund, daß es sich im Falle des Morbus Crohn um eine primäre oder sekundäre Veränderung im immunologischen Verhalten des Organismus handeln könnte. Nach DRUCKER und JEEJEEBHOY unterstreichen die außerordentlich starke Lymphozyteninfiltration der Darmwand und das erhöhte Gamma-Globulin im Serum diese Auffassung (29), und KRAFT und KIRSNER berichten von Abnormalitäten, die sowohl im zellulären wie auch im humoralen Abwehrsystem nachgewiesen wurden (56, 57). Trotzdem muß es offenbleiben, ob die Ursache für die Wirksamkeit des Azathioprins in seiner immunsuppressiven oder in seiner nachgewiesenen entzündungshemmenden Wirkung liegt (50, 29).

Von uns wurden 10 Patienten mit Azathioprin (Imuran^R, Imurek^R, Imurel^R) behandelt. Sie erhielten zusätzlich andere Medikamente, wie

Azulfidine, Cortison usw. Die tägliche Dosis betrug 50-150 mg Azathioprin, das entspricht 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Dauer der Behandlung lag zwischen 2 Monaten und 2,3 Jahren, die Dauer des Beobachtungszeitraumes bis zum Zeitpunkt, an dem wir unsere Beobachtung abschlossen, belief sich ebenfalls auf 2 Monate bis maximal 2,3 Jahre (siehe Tabelle 25).

Tab. 25: Azathioprinbehandlung, Dauer und Ergebnis

Fall	Dauer der Behandlung		Beobachtungs- dauer	Ergebnis
D. R.	12 Mon.		12 Mon.	+
K. I.	5 "		5 "	+
M. L.	3 "		3 "	+
P. E.	6 "		2 Jahre	+
T. K.	3 "		3 "	+
W. J.	8 "		8 "	+
W. E.	2 "		2 "	+
J. H.	2 Ja.	3 "	2 Ja. 3 "	+-
B. G.	1 Ja.	8 "	2 Ja. 2 "	+-
L. J.	8 "		8 "	-

Die Ergebnisse der Azathioprinbehandlung sind aus Tabelle 26 zu ersehen. Bei 7 der 10 Patienten wurde ein guter bis sehr guter Erfolg erzielt: In den 3 Fällen, die wegen postoperativer Bauchdeckenfisteln behandelt wurden, schloß sich die Fistel. Im Falle der 4 anderen Patienten handelte es sich um besonders schwere, rezidivierende und ausgedehnte Formen des Morbus Crohn. Bei allen 4 Patienten wurde eine Verminderung der Beschwerden(1x) oder völlige Beschwerdefreiheit (3x) erreicht, eine Analfistel blieb jedoch bestehen. In 2 Fällen konnte röntgenologisch ein deutlicher Rückgang der Erkrankung

Tab. 26: Ergebnisse der Azathioprinbehandlung

Fall	positive Ergebnisse		röntgeno- logisch nachgew. Rückgang	negative Ergebnisse oder unverändert
	Bauchdek- kenfistel geschlos- sen	Besserung oder Be- schwerde- frei		
D. R.		x	x	Analfistel blieb bestehen
K. I.		x		
M. L.		x		
P. E.	x			
T. K.	x			Tod durch Nieren- und Knochenmarksinsuffizienz
W. J.		x	x	
W. E.	x			
J. H.			x	
B. G.	x	x		Progredienz, Ileus
L. J.				keine Besserung

im Intestinum beobachtet werden. Bisher ergebnislos verlief die 8monatige Therapie mit Azathioprin neben Azulfidine und Cortison bei einem Patienten mit Morbus Crohn des gesamten Ileum. Er leidet weiterhin an starken Schmerzen und Durchfällen. Bei zwei unserer Patienten muß der Erfolg der Azathioprinbehandlung als zweifelhaft bezeichnet werden. Im ersten Fall beobachteten wir nach einer 6monatigen beschwerdefreien Phase eine Progredienz der Enteritis regionalis im Dickdarm. Ein Ileus machte einen chirurgischen Eingriff erforderlich. Nach der Ileumresektion mit rechtsseitiger Hemicolektomie war die Patientin beschwerdefrei, und eine postoperativ aufgetretene Bauchdeckenfistel bildete sich bei fortlaufender Azathioprintherapie rasch wieder zurück. Im zweiten Fall kam es zwar zu einer röntgenologisch und histologisch nachgewiesenen Remission

der ausgedehnten granulomatösen Erkrankung, doch entwickelte sich aus einer schon vorhandenen Amyloidnephrose durch Aufpfropfung einer Pyelonephritis eine dekompensierte Niereninsuffizienz, die zusammen mit einer Pancytopenie auf Grund einer Myelophthiese zum Tode führte. Diese beiden Komplikationen lassen an einen schädigenden Einfluß des Azathioprins auf die Infektabwehrlage des Körpers und an eine allgemeine Hemmung der Hämatopoese durch die immunsuppressive Wirkung denken. Mit letzter Sicherheit konnten die beiden schwerwiegenden Komplikationen jedoch nicht der Azathioprinbehandlung angelastet werden. Bei allen anderen Patienten konnten wir keinerlei Anzeichen einer möglichen Nebenwirkung dieses Medikamentes feststellen.

JAVETT behandelte 30 Patienten mit Azathioprin. In keinem Fall sah er Nebenwirkungen oder außergewöhnliche Reaktionen auf alltägliche Infektionen bei einer Dosis von weniger als 4 mg/kg/Tag. Bei 22 Patienten erreichte er, zum Teil auch unterstützt durch einen chirurgischen Eingriff, eine völlige Remission der Erkrankung, bei 6 Patienten trat eine wesentliche Besserung ein, und bei 2 Patienten blieb die Erkrankung unverändert schwer bestehen; diese beiden hatten sich geweigert, Azathioprin weiter einzunehmen. Diese guten Ergebnisse bestärkten ihn in seiner Meinung, daß die Anwendung von Azathioprin sehr wohl gerechtfertigt sei (50). DRUCKER und JEEJEEBHOY konnten bei all ihren 9 Patienten eine augenscheinliche Besserung des Krankheitszustandes mit Beschwerdefreiheit, Gewichtszunahme und voller Rehabilitation feststellen. Bei einer Patientin unterbrachen sie die Azathioprinbehandlung durch die Gabe von Placebos, worauf sich krampfartige Schmerzen und Gewichtsverlust einstellten. Nach Rückkehr zu Azathioprin kam es zum sofortigen Rückgang der Beschwerden (29). Nebenwirkungen des Azathioprins beobachteten die beiden Autoren nicht. Aus der Literatur ließen sich noch eine Reihe anderer Berichte mit ähnlich erfreulichen Ergebnissen anführen (in 50, 96, 54). Sehr skeptisch äußert sich lediglich COOKE

gegenüber der Azathioprinbehandlung: "Es werden Krankheiten unbekannter Genese mit Medikamenten behandelt, von denen die Wirkung ungewiß und die Folgen für die Zukunft unbekannt sind". Er behandelte lediglich 2 Patienten mit Azathioprin. In einem Fall erreichte er die Rückbildung einer hartnäckigen Fistel und Beschwerdefreiheit. Im zweiten Fall kam es nicht zu einer Besserung, sondern es bildete sich eine schwere Leukopenie aus, die zum Absetzen des Medikamentes zwang (20).

Trotz der vielen Veröffentlichungen bleiben noch einige Fragen offen. So die Frage nach einer durch die immunsuppressive Behandlung induzierten Carzinomentwicklung oder nach negativen Auswirkungen auf den Fetus. Bisher wurde noch von keinem derartigen Fall berichtet (50).

Die guten Untersuchungsergebnisse bestärken die Hoffnung, daß in diesem Medikament ein Mittel gegen die therapieresistente, chronische und rezidivierende Form der Enteritis regionalis gefunden wurde. Es wird die Operationen nicht verdrängen, aber möglicherweise Anzahl und Ausmaß der notwendigen Resektionen verändern (50, 29).

Vivonex: Vivonex ist eine bilanzierte, rein synthetische Kost, die ursprünglich von der amerikanischen Raumfahrtbehörde (NASA) zur Ernährung von Astronauten entwickelt wurde. Sie kann oral oder durch eine Magensonde eingenommen werden. Die optimale Zusammenstellung der Formeldiät aus elementaren Naturbausteinen auf molekularer Basis macht eine Verdauung überflüssig und ermöglicht eine vollständige Resorption in den oberen Dünndarmabschnitten (9, 30). Dies ist vor allem bei entzündlichen Darmerkrankungen und Fisteln von großem Nutzen, da durch die Entlastung des proximalen Gastrointestinaltrakts und die fast völlige Ausschaltung der distalen Darmabschnitte bessere Voraussetzungen für eine Rückbildung der krankhaften Veränderungen geschaffen werden. Sieben unserer Patienten ernährten sich in einem bestimmten Zeitraum von Vivonex. Die Dauer der Therapie schwankte zwischen einer Woche und 17 Monaten. Neben dieser Formeldiät wurde die medikamentöse Behandlung

mit Azulfidine, Cortison, Azathioprin usw. fortgeführt. Die Ergebnisse der Vivonexbehandlung sind in Tabelle 27 zusammengestellt.

Tab. 27: Ergebnis der Vivonexbehandlung

Fall	Dauer der Behandlung	Ergebnis
F. E.	1 Mon.	+ Beschwerden wesentlich gebessert
M. L.	13 "	+ " " "
L. J.	1 "	+ subileusartige Zustände verschwanden
T. K.	3 "	+ " " "
W. G.	3 "	+ " " "
W. J.	1 Woche	- keine Besserung
N. W.	17 Mon.	- Subileus und tox. Megacolon verschwanden Ausbildung eines Fistelsystems, Ileus

Bei 5 der 7 Patienten kam es zur Rückbildung der subileusartigen Zustände oder zu einer Besserung der Beschwerden. Leider verstarb eine Patientin. Als sie sich beschwerdefrei fühlte und die Darmsteifungen im gesamten Ileum sich röntgenologisch nachweisbar vollkommen zurückgebildet hatten, lehnte sie eine weitere Ernährung mit Vivonex ab und unternahm eine Reise ins Ausland, wo sie an den Folgen eines Ileus verstarb. Im Falle eines Patienten mit Morbus Crohn des Bulbus Duodeni und des terminalen Ileum konnte durch einwöchige Vivonexgabe keine Besserung erzielt und eine Operation nicht umgangen werden. Bei einem weiteren Patienten kam es, nachdem subileusartige Zustände und ein toxisches Megacolon verschwunden waren, zur Ausbildung eines ausgedehnten interilealen Fistelsystems und zu einem Ileus. Im Anschluß an eine Ileocolicresektion verstarb der Patient an einer unstillbaren Blutung in die Bauchhöhle.

BURY et al. behandelten mit dieser Diät 13 Patienten, bei denen nach Operation an Ösophagus, Magen oder am Verdauungsapparat enterocutane Fisteln aufgetreten waren. In den meisten Fällen konnte der Elektrolythaushalt geordnet und stabilisiert und der Ernährungszustand gebessert werden. Die Exkretion aus den Fisteln ließ in 90 % nach, und in 50 % schlossen sie sich. Jedoch konnte in den beiden Fällen von äußeren Fisteln bei granulomatöser Colitis in 5 bzw. 9-tägiger Formeldiätbehandlung keine Besserung erreicht werden (13). Hier stellt sich allerdings die Frage, ob die Behandlungsdauer nicht zu kurz war, um überhaupt eine Besserung bewirken zu können.

Nebenwirkungen von Vivonex beobachteten wir bei unseren Patienten nicht. Einige der Patienten klagten allerdings über den schlechten Geschmack der "Pulverdiät", und bei anderen, nicht in die Untersuchung einbezogenen Kranken, mußte die Vivonexbehandlung aufgegeben werden, weil diese sich weigerten, die Diät länger einzunehmen.

Auch die Patienten von BURY et al. zeigten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (13). BURY et al. stellten aber aus der Literatur eine Liste mit möglichen Nebenwirkungen der Formeldiät auf, in der unter anderem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall, Störungen des Wasserhaushaltes, Hyperglykämie, gastro-intestinale Blutung und Hautausschlag aufgeführt sind (13).

Nach DYER sind die Indikationen für diese "Elementardiät" dieselben wie für eine intravenöse Ernährung, mit dem einen Vorteil, die Komplikationen von intravenöser Ernährung umgehen zu können (30).

Anhand unserer Ergebnisse zeichnet sich ab, daß auch mit der Formeldiät kein Allheilmittel gegen die Enteritis regionalis gefunden wurde, daß sie aber eine neue Möglichkeit darstellt, ihre Symptome zu lindern und die Regenerationsfähigkeit (Heilungstendenz) des Körpers zu unterstützen.

V. Zusammenfassung

Im Krankengut der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg fanden sich 115 Patienten, die vom 1.1.56 bis zum 31.12.71 wegen Morbus Crohn in Behandlung waren. Die Unterlagen dieser Patienten bildeten die Grundlage zu unserer Untersuchung über den Verlauf und die Prognose des Morbus Crohn. Bei 80 % der Kranken traten die ersten Symptome - zumeist Bauchschmerzen, Diarrhöen und Gewichtsverlust - zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr auf. Die Krankheit kann chronisch oder akut beginnen. Ihr Verlauf ist geprägt durch Komplikationen wie Ileus, Fisteln, Malabsorption, Anämien ect.. Einer ersten Operation mußten sich 84,5 % unserer Patienten unterziehen, und bei einem großen Teil dieser Kranken kam es zu einem Rezidiv.

Durch die Einteilung der einzelnen Krankheitsjahre unserer Patienten in Attacken- oder Remissionsjahre und durch eine differenzierte Betrachtung der Rezidivhäufigkeit nach Erstresektionen konnten wir folgende Aussagen über den Verlauf und die Prognose der Enteritis regionalis machen:

- 1) Die Anzahl der Attackenjahre nimmt im Laufe der Krankheitsjahre ab, jedoch ist vom 7. bis zum 11. Krankheitsjahr ein neuerlicher Anstieg der Attackenjahre zu verzeichnen.
- 2) Je weiter distal die Erkrankung im Gastrointestinaltrakt lokalisiert ist, umso bösartiger wird ihr Charakter. Bei isoliertem Befall des Dickdarms liegt der Prozentsatz der Attackenjahre mit 70,2 % am höchsten.
- 3) Bei langer präoperativer Vorgeschichte muß häufiger mit einem Rezidiv gerechnet werden als bei kurzem präoperativem Verlauf.
- 4) Rezidive treten bei Männern häufiger als bei Frauen auf.
- 5) Je jünger ein Patient ist, umso bösartiger verläuft der Morbus Crohn. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Verlaufsmilderung. Nach dem 60. Lebensjahr tritt allerdings gehäuft eine Verschlechterung mit Exazerbation des Krankheitsprozesses auf.

Ein großer Teil unserer Patienten kann trotz seiner Erkrankung ein relativ normales Leben führen. Bei einem kleinen Teil jedoch können weder chirurgische noch medikamentöse Maßnahmen eine Besserung verschaffen. Die Sterbewahrscheinlichkeit liegt bei einem Morbus Crohn-Kranken um ein vielfaches höher als bei einem gesunden Normalbürger.

VI. Literaturverzeichnis:

- 1) Acheson, E.D.: On the mortality ascribed to regional enteritis. J. chron. Dis. 10 (1959), 481.
- 2) Alavi, I.A., Printen, K., F. Steigmann: Free perforation in chronic regional enteritis. Amer. J. dig. Dis. 6 (1969), 420.
- 3) Almy, Th. P., P. Sherlock: Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology 51, (1966), 757.
- 4) Atwell, J.D., H.L. Duthie, J.G. Goligher: The outcome of Crohn's disease. Brit. J. Surg. 52 (1966), 966.
- 5) Armitage, G., M. Wilson: Crohn's disease; a survey of the literature and a report of 34 cases. Brit. J. Surg. 38 (1950), 182.
- 6) Banks, B.M., L. Zetzel, H.S. Richter: Morbidity and mortality in regional enteritis. Amer. J. dig. Dis. 6 (1969), 369.
- 7) Barber, K.W., J.M. Waugh, O.H. Beahrs, W.G. Sauer: Indications for and the results of the surgical treatment of regional enteritis. Ann. Surg. 156 (1962), 472.
- 8) Berning, H., W. Selberg, K.G. Thiele: Die Ileitis regionalis. Beiträge zur praktischen Medizin 46 (1964), Enke, Stuttgart.
- 9) Berg, G., H. Wagner, L. Weber: Billanzierte ballastfreie Ernährung bei Darmerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 826.
- 10) Bishop, R.P., R.C. Brewster, D.A. Antonioli: Crohn's disease of the mouth. Gastroenterology 62 (1972), 302.
- 11) Breuer, R.I., E.A. Gelzayd, J.K. Kirsner: Urinary crystalloid excretion in patients with inflammatory bowel disease. Gut 11 (1970), 314.
- 12) Brill, C.B., S.F. Klein, A.E. Kark: Regional enteritis and enterocolitis. Annals of Surg. 170, 5 (1968), 765.
- 13) Bury, K.D., R.V. Stephens, H.T. Randall: Use of chemically defined, liquid, elemental diet for nutritional management of fistulas of the alimentary tract. Am. J. of Surg 121, (1971), 174.

- 14) Buse, H., H.Emmermann: Enteritis regionalis. Differential-diagnostische Aspekte und operative-technische Probleme. Der Chirurg 39 (1968), 452.
- 15) Classen, M., R.Fischer: Die Ileitis terminalis (Enteritis regionalis) in der Praxis. Der Landarzt 41 (1965), 505
- 16) Cohen, S., M.Caplan, L. Gottlieb, J.Patterson: Liver disease and gallstones in Regional Enteritis. Gastroenterology 60 (1971), 237.
- 17) Colcock, B. P.: Surgical treatment of regional enteritis. Amer. J. Surg. 114 (1967), 398.
- 18) Colcock, B. P., J. H. Vansant: Surgical treatment of regional enteritis. N. Engl. J. Med. 262 (1960), 435.
- 19) Cooke, W. T., B. N. Brooke: Nonspecific enterocolitis. Quart. J. Med. 24 (1955).
- 20) Cooke, W. T.: Survey of results of treatment of Crohn's disease. in Clinics in Gastroenterology 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philadelphia-Toronto.
- 21) Crohn, B. B.: Granulomatous disease of the small and large bowel. A historical survey. Gastroenterology 52 (1967), 767.
- 22) Crohn, B. B.: Segmental (granulomatous) colitis. A historical survey. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 Karger, Basel-München-New York (1970).
- 23) Crohn, B. B.: H. Yarnis: Regional ileitis. Grune & Stratton, New York (1958).
- 24) Daffner, J. E., Ch. H. Brown: Regional enteritis. Ann. intern. Med. 49 (1958), 580.
- 25) De Dombal, F. T.: Results of surgery for Crohn's disease. Clinics in Gastroenterology 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. - Toronto.
- 26) De Dombal, F. T., J. Burton, J. C. Goligher: Gut 12 (1971), 519. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery.
- 27) De Dombal, F. T., J. Burton, J. C. Goligher: The early and late results of surgical treatment for Crohn's disease. Brit. J. Surg. 58 (1971), 806.

- 28) De Dombal, F. T., J. Burton, J. C. Goligher: Crohn's disease and pregnancy. *Brit. med. J.* 3 (1972), 550.
- 29) Drucker, W. R., Jeejeebhoy, K. N.: Azathioprine: an adjunct to surgical therapie of granulomatous enteritis. *Ann. Surg* 172, 4 (1970), 618.
- 30) Dyer, H. N.: Medical Management in Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology* 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. - Toronto.
- 31) Eade, M. N., W. T. Cooke, J. A. Williams: Clinical and hematologic features of Crohn's disease. *Surg. Gynec. Obst.* 134 (1972), 643.
- 32) Evans, J. G.: The epidemiology of Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology* 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. - Toronto.
- 33) Ewen, S. W. B., J. Anderson, J. M. D. Galloway, J. D. B. Miller, J. Kyle: Crohn's disease inically confined to the appendix. *Gastroenterology* 60 (1971), 853
- 34) Fahrlander, H., Ch. Baerlocher: Clinical features and epidemiological data on Crohn's disease in the Basle Area. *Scand. J. Gastroent.* 6 (1971), 657.
- 35) Feldmann, F., D. Cantor, S. Soll, W. Bachrach: Psychiatric study of a consecutive series of 19 patients with regional ileitis. *Brit. med. J.* 4 (1967) 711.
- 36) Farmer, R. G., W. A. Hawk, R. B. Turnbull: Carcinoma associated with regional enteritis. *Amer. J. Dig. Dis.* 15 (1970), 375.
- 37) Fielding, J. F., D. K. M. Toye, D. C. Beton, W. T. Cooke: Crohn's disease of the stomach and duodenum. *Gut* 11 (1970), 1001.
- 38) Fielding, J. F., W. T. Cooke: Pregnancy and Crohn's disease. *Brit. Med. J.* 2 (1970), 76.
- 39) Ford, Ch. V., G. A. Glober, P. Castelnuovo- Tedesco: A psychiatric study of patients with regional enteritis. *Jama* 208 (1969), 311.
- 40) Fromm, H., F. A. Wilson, J. B. Rodgers, J. A. Balint: Granulomatous bowel (Crohn's) disease. *Arch. intern. Med.* 128 (1971), 739.

- 41) Glotzer, D. J., W. Silen: Surgical management of regional enteritis. *Gastroenterology* 61 (1971), 751.
- 42) Grözinger, K. H., W. Wenz, J. Krupka: Ileitis terminalis und Colitis ulcerosa. *Münch. med. Wschr.* 12 (1967), 649.
- 43) Gross, Ph.: Enteritis regionalis. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 303 (1963), 547.
- 44) Gump, F. E., P. Sakellariadis, M. Wolff, J. R. Broell: Clinical-pathological investigations of regional enteritis as a guide to prognosis. *Ann. Surg.* 176 (1972), 233.
- 45) Gump, F. E., M. Lepore: Prognosis in acute and chronic regional enteritis. *Gastroenterology* 39 (1960), 694.
- 46) Hawk, W. A., R. G. Rarmer, R. B. Turnbull: Toxic dilatation in transmural colitis. *Modern Gastroenterology*, G. O. Riedel, Schattauer, Stuttgart-New York (1969).
- 47) Heerden, J. A. van, R. M. Sigler, H. B. Lynn: Regional enteritis. *Mayo Clin. Proc.* 42 (1967), 100.
- 48) Hislop, I. G., A. K. Grant: Genetic tendency in Crohn's disease. *Gut* 10 (1969), 994.
- 49) Jackson, B. B.: Chronic regional enteritis. *Ann. Surg.* 148 (1958), 81.
- 50) Javett, S. L.: Azathioprine in Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology* 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. -Toronto.
- 51) Javett, S. L., B. N. Brooke: Acute dilatation of colon in Crohn's disease. *Lancet* 2 (1970), 126.
- 52) Johnson, F. W., J. P. Delaney: Regional enteritis involving the stomach. *Arch. Surg.* 105 (1972), 434.
- 53) Jones, J. H.: Colonic cancer and Crohn's disease. *Gut* 10 (1969), 651.
- 54) Kaspar, H., H. D. Zimmermann, E. Nägele: Azathioprinbehandlung bei Enteritis regionalis. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 1261.
- 55) Korelitz, B. J.: Clinical course, late results and pathologic nature of inflammatory disease of the colon initially sparing the rectum. *Gut* 8 (1967), 281.
- 56) Kraft, S. C.: Cellular immunity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 61 (1971), 545.

- 57) Kraft, S. C., J. B. Kirsner: Immunological apparatus of the gut and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 60 (1971), 922.
- 58) Krause, U., L. Bergmann, B. J. Norlen: Crohn's disease, a clinical study based on 186 Patients. *Scand. J. Gastroent.* 6 (1971), 97.
- 59) Kühn, H. A., E. Nägele: Enteritis regionalis Crohn und ihre Differential-diagnose. Symposium an den Universitätskliniken Gießen. *Med. Klin.* 65 (1970), 131.
- 60) Kümmerle, F., J. Schier: Enteritis regionalis und Proctocolitis. *Der Chirurg* 39 (1968), 437.
- 61) Kyle, J.: An epidemiological study of Crohn's disease in northeast Scotland. *Gastroenterology* 61 (1971), 826.
- 62) Kyle, J., T. Caridis, T. Duncan, S. W. B. Ewen: Free perforation in regional enteritis. *Amer. J. dig. Dis* 13 (1968), 275.
- 63) Law, D. H.: Regional enteritis. *Gastroenterology* 56 (1969), 1086.
- 64) Lennard-Jones, J. E., G. A. Stadler: Prognosis after resection of chronic regional ileitis. *Gut* 8 (1967), 332.
- 65) Lockhart-Mummery, H. E., B. C. Morson: Crohn's disease of the large intestine. *Gut* 5 (1964), 493.
- 66) Marshak, R. H., A. E. Lindner, H. D. Janowitz: Granulomatous ileocolitis. *Gut* 7 (1966), 258.
- 67) Mc. Connell, R. B.: Genetics of Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology* 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. - Toronto.
- 68) Mörl, F. K.: Zur chirurgischen Behandlung der Ileitis terminalis. *Bruns Beitr. klin. Chir.* 231 (1966), 285.
- 69) Morson, B. D.: Pathology of Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology* 1, 2 (1972), Saunders Co. Ltd. London-Philad. - Toronto.
- 70) Myren, J., E. Gjone, J. N. Hertzberg, O. Rygvold, L. S. Semb, R. Fretheim: Epidemiology of ulcerative colitis and regional enterocolitis (Crohn's disease) in Norway. *Scand. J. Gastroent.* 6 (1971), 511.
- 71) Norlen, B. J., U. Krause, L. Bergmann: An epidemiological study of Crohn's disease. *Scand. J. Gastroent.* 5 (1970), 385.
- 72) Parfitt, H. L.: Psychiatric aspects of regional enteritis. *Canad. Med. Ass. J.* 97 (1967), 807.

- 73) Patter, W.N. van, J. A. Bargaen, M. B. Dockerty, W. H. Feldmann, Ch. W. Mayr, J. M. Waugh: Regional enteritis. *Gastroenterology* 26 (1954), 347.
- 74) Pollock, A. V.: Crohn's disease. *Brit. J. Surg.* 46 (1958), 193.
- 75) Prior, P., J. F. Fielding, J. A. Waterhouse, W. T. Cooke: Mortality in Crohn's disease. *Lancet* 1 (1970), 1135.
- 76) Reifferscheid, M., E. Wolfram: Resektion oder Umgehungsanastomose bei der Enteritis regionalis. *Der Chirurg* 33 (1962), 164.
- 77) Rogers, B. H. G., L. M. Clark, J. B. Kirsner: The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease. *J. chron. Dis.* 24 (1971), 743.
- 78) Schiller, K. F. R., P. L. Golding, R. A. Peebles, R. Whitehead: Crohn's disease of the mouth and lips. *Gut* 12 (1971), 864.
- 79) Schofield, Ph. F.: The natural history and treatment of Crohn's disease. *Ann. roy. Coll. Engl.* 36 (1965), 258.
- 80) Schofield, Ph. F.: Some aspect of Crohn's disease (Manchester, 1967), 262.
- 81) Schofield, Ph. F., R. B. Turnbull, W. A. Hawk: Crohn's disease and pregnancy. *Brit. med. J.* 2 (1970), 364.
- 82) Sell, G.: Erfahrungen mit der Enteritis regionalis. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 311 (1965), 221.
- 83) Stahlgren, Le Roy, H., L. K. Ferguson: The results of surgical treatment of chronic regional enteritis. *JAMA* 18 (1961), 986.
- 84) Stelzner, F.: Chirurgische Erfahrungen bei der Enteritis regionalis Crohn, besonders am Colon. *Dtsch. med. Wschr.* 87 (1962), 286.
- 85) Stelzner, F.: Die Enteritis regionalis. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 301 (1962), 282.
- 86) Strik, W. O., W. Strick: Familiäres Auftreten der Enteritis regionalis Crohn. *Münch. med. Wschr.* 43 (1972), 114.
- 87) Strohmenger, P., E. Mörl: Komplizierte Verläufe der Ileitis regionalis. *Zentralblatt für Chirurgie* 91 (1966), 1777.
- 88) Vantrappen, M. M. G., E. Lens, J. Vandenbroucke, P. Bodart, Ch. Dive: Etude clinique de l'ileo-colite de Crohn. *Arch. Fran. Mal. App. Dig* 55 (1966), 1129.

- 89) Vogt-Moykopf, I., M. Wanke: Morbus Crohn des terminalen Ösophagus. Z. Gastroenterologie 8 (1970), 163.
- 90) Wagner, A.: Arthralgien und Ileosacralarthritis bei Enteritis regionalis. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 13.
- 91) Wagner, A., M. Bauer: Freie Perforation des Dünndarms bei Enteritis regionalis. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1210.
- 92) Watts, J., F. T. De Dombal, G. Watkinson, J. C. Goligher: Longterm prognosis of ulcerative colitis. Brit. med. J. 1 (1966), 1447.
- 93) Widmaier, F., K. Heinkel: Enteritis regionalis (Morbus Crohn). Z. Gastroenterologie 7 (1969), 174.
- 94) Williams, J. A.: Progress report: The Place of surgery in Crohn's disease. Gut 12 (1971), 739.
- 95) Williams, J. A.: Surgery and management of Crohn's disease. Clinics in Gastroenterology 1, 2 (1972), Saunders Co., Ltd. London-Philadelphia-Toronto.
- 96) Willoughby, J. M. T., P. J. Kumar, J. Beckett, A. M. Dawson: Controlled trial of Azathioprine in Crohn's disease. Lancet II (1971), 944.
- 97) Winkelmann, E.: Regional enteritis in adolescence. Pediat. Clin. N. Amer. 14 (1967), 141.
- 98) Yamase, K., K. Masuda: Regional enteritis in Japan. Int. Surg. 47 (1967), 497.
- 99) Zeitler, H.: Verlauf und Prognose des Morbus Crohn. Dissertation 1972 Universität Erlangen-Nürnberg.
- 100) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1973.

Lebenslauf

Am 19. Januar 1949 wurde ich in Erlangen als Tochter des Industriekaufmanns Dr. Wilhelm Stocker und der Anna-Maria Stocker, geb. Mücke, geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich in Nürnberg die Volksschule und anschließend das neusprachliche Sigena-Gymnasium, an dem ich am 23. Juli 1968 die Reifeprüfung ablegte. An der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg immatrikulierte ich mich als Studentin der Medizin im Herbst 1968. Am 8. November 1969 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 10. März 1971 die Ärztliche Vorprüfung. Den Abschluß meines Studiums bildet das Medizinische Staatsexamen am 20. Dezember 1974.

